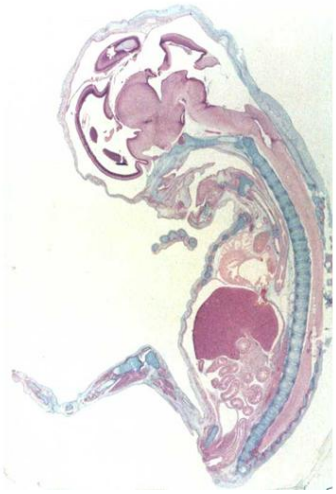
Universidad de Chile
Facultad de Medicina
Programa de Anatomía y
Biología del Desarrollo

EMBRIOLOGIA HUMANA



Dra. Mariana Rojas
Dra. M. Angélica Montenegro.

Profs Drs Susana Domínguez, Miguel Concha,
Marcela Fuenzalida, Cleo Bosco, Angel Rodríguez,
Felipe Venegas.

2007

“PROLOGO”

Los avances en embriología, biología y genética, han permitido comprender cómo transcurren los procesos fundamentales del desarrollo embrionario normal y la génesis de las malformaciones congénitas. Por otra parte, los sistemas ecográficos de alta resolución, equipados con transductores transvaginales, proporcionan nuevos métodos para visualizar y evaluar el desarrollo intrauterino del embrión y del feto.

Los estudios que se están realizando actualmente con técnicas moleculares nos conducen a una nueva era en el diagnóstico y en el tratamiento de muchas enfermedades congénitas. Actualmente se ha logrado aplicar los conocimientos derivados de ella, con incipiente éxito, en la terapia de distintas enfermedades de la especie humana.

Es bien conocido que el período embrionario se inicia con la fecundación y termina 8 semanas después (10º semana de amenorrea), lo que coincide con el comienzo de la formación de la médula ósea, que es evidente en embriones de aproximadamente 30 mm de longitud. El período fetal se extiende desde la novena semana de vida post-fecundación (décimo primera semana de amenorrea) hasta el término de la gestación, y se caracteriza por el rápido crecimiento del cuerpo y la progresiva maduración de los diferentes órganos.

La edad gestacional o semanas de amenorrea -término que se utiliza en Obstetricia y Ecografía Obstétrica- se refiere a la edad medida desde el primer día de la última menstruación hasta el momento en que se está evaluando la gestación; sin embargo, este término en Embriología es sinónimo de edad fetal y se refiere a la edad real calculada desde el momento de la fecundación. El concepto de edad fetal no se utiliza en la práctica clínica, debido a la dificultad que existe para establecerla con precisión, a menos que la paciente haya sido sometida a fertilización asistida o tenga periodos menstruales regulares y conozca el día de la concepción. Con todo, es factible restar dos semanas de la edad menstrual para calcular la edad fetal.

Esperamos que este libro sea de utilidad para complementar las clases y un estímulo para acercarse al fascinante mundo de la Embriología y Biología del Desarrollo.

Dra. Mariana A Rojas

CONTENIDOS

Capítulo 1
Primeras etapas de la Embriogénesis 4

Capítulo 2
Implantación 9

Capítulo 3
Introducción al establecimiento del Embrión Trilaminar 14

Capítulo 4
Gastrulación 19

Capítulo 5
Periodo Somitico 23

Capítulo 6
Periodo Prefetal 32

Capitulo 7
Desarrollo de los miembros 41

Capítulo 8
Periodo Fetal 45

Capítulo 9
Anexos Embrionarios 47

Capítulo 10 54
Placenta

Capítulo 11 72
Desarrollo del sistema Esquelético

Capítulo 12 82
Introducción al Desarrollo de Sistema Nervioso

Capítulo 13
Mecanismos Biológicos del Desarrollo Embrionario 87

Capítulo 14 92
Malformaciones Congénitas

Lecturas recomendadas 98

Capítulo 1

PRIMERAS ETAPAS DE LA EMBRIOGÉNESIS

Dra. Mariana Rojas,
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo
Facultad de Medicina, ICBM Universidad de Chile.

Durante la primera semana ocurren los procesos de la ***fecundación*** y la ***segmentación,*** ambos procesos se desarrollan en las tubas uterinas. La segmentación consiste en una serie de divisiones celulares asincrónicas que experimenta el huevo fecundado. Primero se divide el cigoto originando dos células de distinto tamaño llamadas blastómeras, luego se divide la blastómera más grande y después la más pequeña y así sucesivamente. No hay crecimiento celular entre una mitosis y la siguiente, por lo tanto las células son cada vez más pequeñas y, se restablece la relación núcleo citoplasmática que estaba perdida en el ovocito.(figura 1)

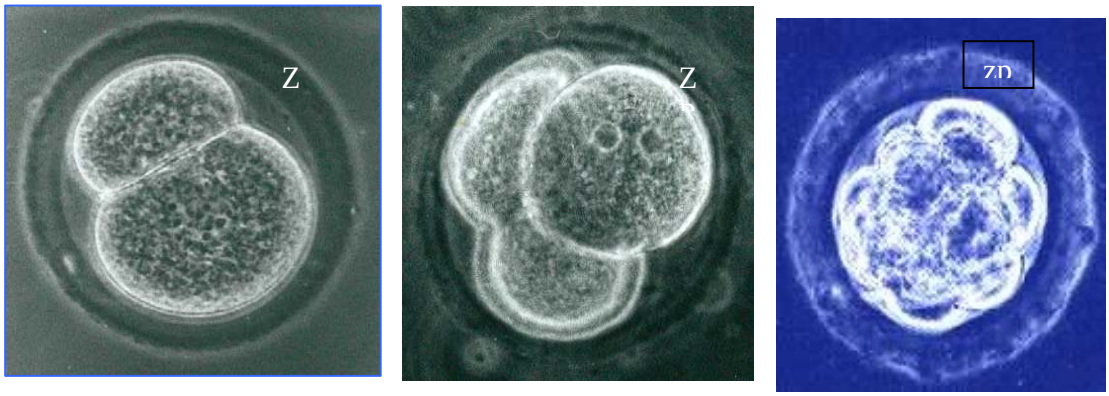


Figura 1 Etapas de la segmentación. A medida que las blastómeras van aumentando en número, van disminuyendo en tamaño, Observe la presencia de la zona pelúcida en todas las etapas de la segmentación (zp)

El embrión se desplaza a través de las tubas uterinas en dirección a la cavidad uterina acompañado siempre por la zona pelúcida. El transporte se ve facilitado por los cilios y por las contracciones de la pared muscular de las tubas uterinas. De acuerdo a los estudios de Croxato y cols este tránsito en la mujer dura 80 horas. En algunas ocasiones este transporte no ocurre normalmente, y la mórula se implanta en las tubas uterinas, dando lugar al ***embarazo tubario.***

Al observar las primeras divisiones de segmentación, con una lupa estereoscópica se puede identificar nítidamente cada blastómeras. Estas blastómeras son indiferenciadas y totipotentes, esto último quiere decir, que

cada célula es capaz de generar a un individuo normal y sano, A este concepto se le denomina totipotencialidad de las blastómeras. En este sentido se han realizado múltiples experimentos que se detallan en el capítulo de Embriología Experimental.

El concepto de totipotencialidad de las blastómeras puede ser representado por los siguientes ejemplos: Después de la cópula de una coneja se obtiene una etapa de dos blastómeras, luego se destruye una blastómera, la otra junto a la zona pelúcida intacta, se coloca en una hembra receptora, que ha sido hormonalmente tratada, Al cabo de 30 días nace un conejo completamente normal. (fig 2a)

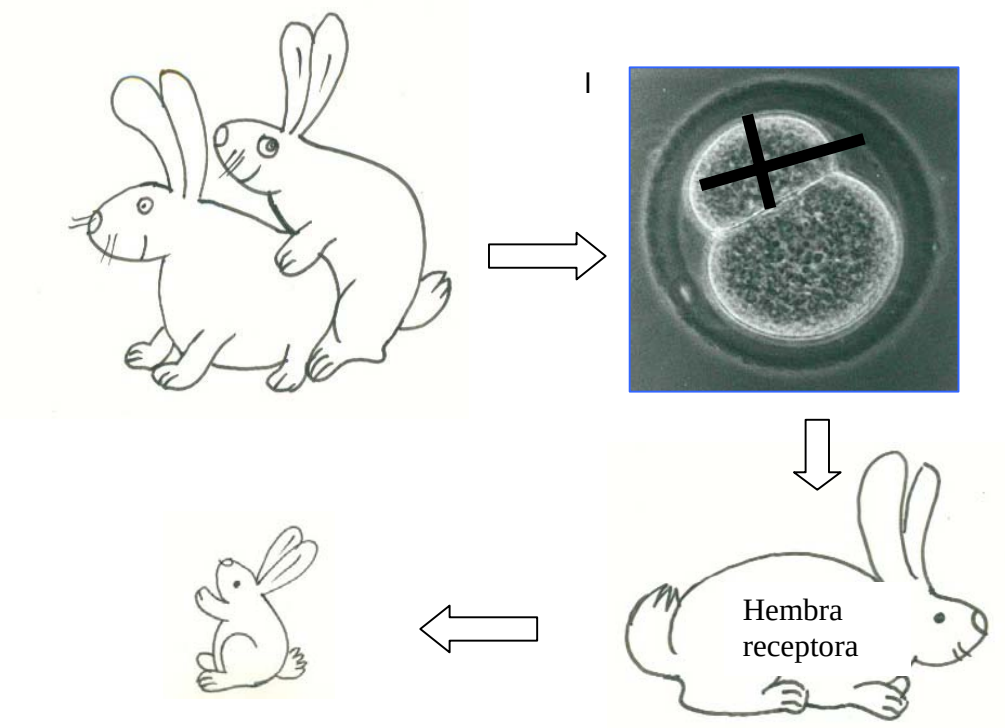


Figura 2a- Experimento que demuestra la totipotencialidad de las blastómeras.

Las blastómeras pierden su totipotencialidad en el momento de la **compactación**, Después de completar 8 células, se constituye una mórula y se inicia un proceso llamado compactación, en el cuál se forman medios de unión entre las blastómeras externas, esto determina la constitución de dos poblaciones celulares diferentes. La población externa dará origen principalmente al ***trofoblasto.*** En cambio, las células que quedan ubicadas internamente originarán al ***embrioblasto*** llamado también ***macizo celular interno*****.** Cuando

ocurre la compactación significa que las células han sufrido su primera diferenciación y pierden su totipotencialidad.

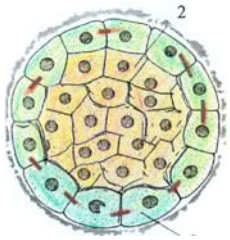
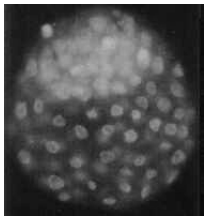


Figura 2b. Corte transversal de una mórula, se observan células externas (color verde) unidas por medios de unión, internamente se observan células sin medios de unión.

Cuándo la mórula se encuentra en el útero aproximadamente 4 días después de la fecundación (pero antes de implantarse) ingresa al interior de ella, líquido proveniente de la secreción de las glándulas endometriales. A medida que este líquido aumenta, aparecen espacios que confluyen para formar una cavidad central. A este proceso se le denomina ***cavitación***. Se forma así el ***blastocisto***, el cuál esta constituido por un ***embrioblasto*** que originará al embrión, y una pared que es el ***trofoblasto***, el cuál originará parte de la placenta. Al centro se encuentra una cavidad central (Figura 3).

a



b

Figura 3 Un corte sagital a través de un blastocisto. Se observa trofoblasto formando la pared externa y, embrioblasto internamente. La Fig 3b corresponde a un blastocisto" in toto" con técnica de inmunofluorescencia Los núcleos se observan de color azul.

En la etapa de blastocisto se recupera la totipotencialidad embrionaria, pero no la de las blastómeras en particular, esto quiere decir, que al ser escindido el blastocisto en dos partes iguales, cada una de ellas originará un embrión. Además es muy inportante destacar que las células del embrioblasto son ***pluripotenciales*** es decir son capaces de generar todos los tejidos del embrión

Entre el 5° y 6° día, a partir de la fecundación, el blastocisto se adhiere a la mucosa uterina. El lugar normal de contacto es la parte superior de la pared posterior del cuerpo del útero. Las células del trofoblasto ubicadas junto al embrioblasto se diferencian en dos capas. Una de ellas se denomina ***citotrofoblasto*** y la otra ***sinciciotrofoblasto***.

IMPRONTA DE LOS PADRES

La expresión de genes derivados del óvulo difieren respecto de la expresión de los mismos genes derivados del espermatozoide. Este fenómeno se llama *impronta de los padres,*

Esto se ha demostrado en estudios experimentales de la siguiente manera. 1) Cuando se elimina un pronucleo de un óvulo y se reemplaza por un pronucleo tomado de otro óvulo que esté en una etapa similar de la embriogénesis , el desarrollo es normal, no obstante, si se extrae un pronucleo masculino y se reemplaza por uno femenino (resultando un cigoto con dos pronucleos femeninos) el embrión se desarrolla bién, pero la placenta tiene un desarrollo deficiente. Por el contrario, un cigoto con dos pronucleos masculinos produce un embrión malformado, mientras que la placenta es normal.

Un ejemplo de la impronta paterna es la mola hidatiforme, que se caracteriza por el desarrollo de tejido trofoblástico y la pérdida del embrión esta situación puede resultar de la fecundación de un óvulo por dos espermatozoides y la imposibilidad del genoma embrionario del óvulo de participar en el desarrollo. También se puede deber a la duplicación del pronucleo masculino en el ovocito sin pronucleo femenino. Esto se relaciona con la hipótesis que la impronta paterna favorece el desarrollo del trofoblasto y no del embrión.

Eventos que alteran el plan normal del desarrollo.

Durante la primera semana pueden ocurrir algunos de los siguientes eventos que alteran el plan normal del desarrollo.

1.- ***Fecundación sin contribución cromosómica materna*****.** Constituirá los embarazos molares donde se desarrollan elementos trofoblásticos como el saco coriónico, pero no se encuentra el embrión. Se debe a que penetraron dos espermatozoides formando dos pronucleo masculinos y hay ausencia de pronucleos femeninos.

2.- ***Fecundación de varios ovocitos generando un embarazo múltiple***. Este tipo de fecundación tiene un fuerte componente genético. Además ocurre con frecuencia en los casos de fecundación asistida y cuando se interrumpen tratamientos anticonceptivos.

3.- Fecundación de un ovocito con posterior separación de las blastómeras corresponde a un embarazo gemelar monocigótico. En este caso los embriones tienen el mismo sexo e idéntica constitución genética. Se debe destacar que la formación de gemelos monocigóticos puede ocurrir en distintos momentos desde la etapa de dos blastómeros hasta la etapa de blastocisto. La separación de las blastómeras, debido al la pérdida de la zona pelúcida, se

traduce en el desarrollo individual de cada uno de ellos y en un embarazo múltiple.

Las anomalías congénitas que afectan el período de la segmentación, ocurren con mayor frecuencia en los embarazos gemelares y múltiples que en los embarazos con fetos únicos. Las anomalías exclusivas del embarazo gemelar son los gemelos siameses y los acárdicos.

Gemelos unidos o siameses. Es una variedad de gemelación monoamniotica , afecta a uno de cada 900 embarazos gemelares. Los gemelos siameses son monocigóticos, por lo tanto tienen el mismo sexo y cariotipo. La clasificación de ellos depende del sitio de la unión anatómica de los fetos, dando lugar a cinco tipos de gemelos siameses:
-Toracópago (40%) unidos por el torax.
-Onfalópago (35%) unidos por la pared abdominal anterior
-Pigópago (18%) unidos por las nalgas.
-Isquiópago (6%) unidos por el isquion.
-Craneopago (2%) unidos por la cabeza).

El diagnóstico prenatal se hace por ultrasonografía. En estos casos se debe realizar una detallada inspección del torax y abdomen de cada uno de los fetos, con el objeto de determinar si los gemelos comparten órganos vitales. Una vez realizado el diagnóstico de gemelos siameses, se obtienen otros exámenes como tomografía computarizada y resonancia magnética para demostrar con mayor certeza la existencia y localización de zonas de unión entre los fetos.

Para los sobrevivientes la separación quirúrgica es la única manera de tener vida independiente. La ausencia de malformaciones congénitas, y de uniones óseas y la presencia de miocardios separados, son los indicadores más importantes para un resultado quirúrgico favorable.

Gemelo acárdico En estos casos uno de los gemelos no posee estructura cardíaca y su circulación es mantenida por el corazón del otro gemelo. La carga circulatoria para el gemelo normal es muy grande, siendo muy alta la posibilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva, con una mortalidad de hasta 50%.

4.- ***Embarazos tubarios***, se generan durante la primera semana debido a la implantación anómala del embrión en las trompas de Falopio y a la capacidad de las células de la mucosa tubaria de decidualizarse igual como ocurre con el estroma uterino.

Capítulo 2

IMPLANTACION

Dras. Mariana Rojas y Susana Domínguez.
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo
Facultad de Medicina, ICBM Universidad de Chile.

1.- La implantación embrionaria, también denominada nidación consiste en la fijación del embrión en etapa de blastocisto, al útero materno que se encuentra en fase receptiva. Este proceso es un hecho único que requiere de una sofisticada comunicación entre dos organismos con diferente dotación genética e inmunológica: el embrión y el endometrio materno.

La implantación debe ocurrir de forma sincronizada tanto en el tiempo como en el espacio. El período de tiempo en que se produce debe coincidir con la fase de máxima receptividad uterina, conocido como ventana de implantación. (aproximadamente en el día 20 de un ciclo de 28 días).

Este proceso está regulado por la expresión en el útero del denominado "factor inhibitorio de leucemia (LIF), el cuál promueve la adherencia del embrión al epitelio uterino, así como la posterior decidualización del útero; en ausencia del LIF, estos mecanismos no se manifiestan

La implantación consta de tres fases distintas, relacionadas y consecutivas, denominadas **aposición, adhesión e invasión**. Durante *la aposición*, el blastocisto encuentra su lugar de implantación orientándose según la especie. En el humano con su polo embrionario dirigido hacia el epitelio endometrial superficial (figura 1). Por el contrario en rata y ratón la implantación ocurre por el lado abembrionario.

El endometrio está preparado para recibir al embrión, encontrándose en fase secretora, con glándulas grandes y tortuosas, secreción en el lumen y edema en el estroma, el epitelio de revestimiento presenta unas saculaciones llamadas pinópodos que aumentan la adhesividad superficial, el estroma endometrial debe presentar edema lo cuál se logra con un aumento del ácido hialurónico.

En la especie humana, el embrión, es capaz de elaborar una serie de factores de crecimiento, varias hormonas como la gonadotropina coriónica y también enzimas como las colagenasas, estromalisinas y gelatinasas que le permitirán pasar a través de la membrana basal y del estroma de la capa compacta endometrial.

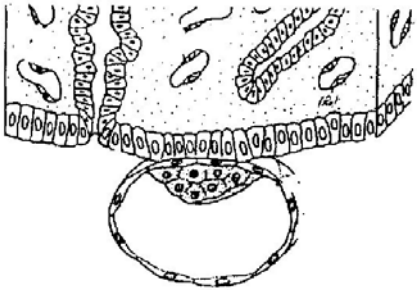


Figura 1. Se observa fase de aposición entre el blastocisto que contacta por el lado del embrioblasto y el epitelio del endometrio que se ha preparado previamente para este momento.

En la fase de ***adhesión*** se produce el contacto direto entre el epitelio endometrial y el trofoblasto del blastocisto, con lo que el embrión queda inicialmente "pegado "al útero". En la especie humana, ambas fases ocurren entre el sexto y séptimo día después de la fertilización. (figura1)

Finalmente, durante ***la invasión*** el trofoblasto embrionario penetra y destruye el epitelio endometrial, y la membrana basal introduciéndose poco a poco en el estroma uterino e invadiendo los vasos uterinos. Paralelamente en el endometrio de algunas especies se desencadena la reacción decidual, generándose así una "capa compacta" de células que acumulan glucógeno y lípidos. Los leucocitos del estroma endometrial secretan interleucina 2, que impide el reconocimiento materno del embrión como un cuerpo extraño.

El sitio normal de la implantación es el tercio superior de la pared anterior o posterior del cuerpo uterino. Específicamente la implantación ocurre en la capa compacta del endometrio, aunque también puede ocurrir en otras localizaciones fuera del útero. Este hecho identifica el trofoblasto como el verdadero responsable de la adhesión embrionaria, siendo capaz de desencadenarla allá donde se encuentre en el momento adecuado, sea en las tubas uterinas, el peritoneo o incluso en una simple placa Petri.

La implantación representa un momento crítico en la selección natural de embriones que continuarán su desarrollo y los que serán abortados.

Cuando el blastocisto invade el endometrio, el trofoblasto se diferencia en dos capas: una interna de limites celulares definidos llamada ***citotrofoblasto*** y otra externa sin limites celulares que se llama ***sinciciotrofoblasto*** (figura 2) El sinciciotrofoblasto, además de invadir el estroma endometrial, secreta la ***gonadotrofina coriónica*** (CG) hormona que mantiene el cuerpo lúteo funcional durante el desarrollo embrionario.

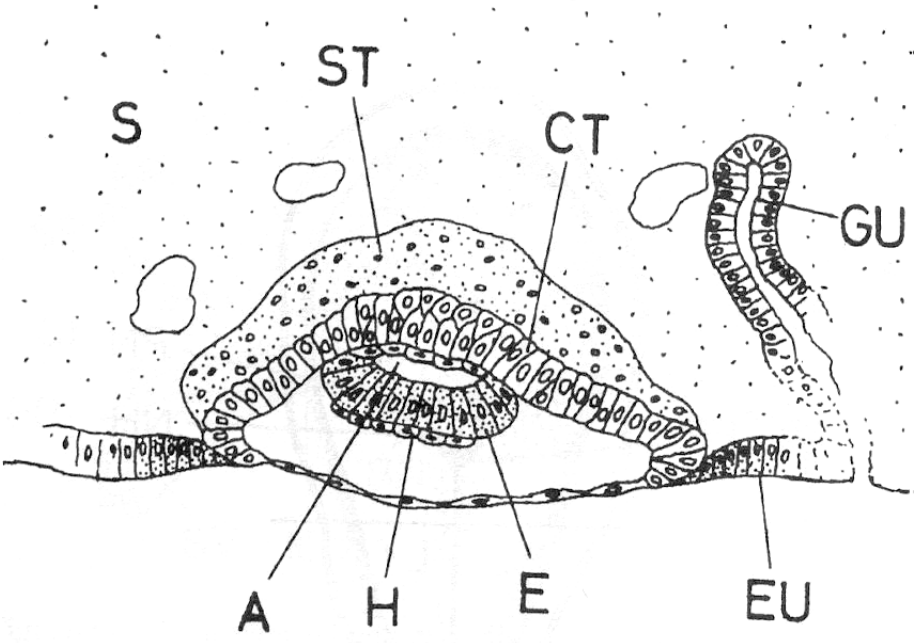


Figura 2: Blastocisto implantándose en el endometrio materno. EU: epitelio uterino, S: estroma endometrial, GU: glándula uterina. Blastocisto constituido por CT: citotrofoblasto, ST: sinciciotrofoblasto, A: amnios, E: epiblasto, H: hipoblasto.

Mientras esto ocurre, en la región del nudo embrionario que mira hacia la cavidad del blastocisto, comienzan a diferenciarse las células del ***hipoblasto*** que constituirán transitoriamente la hoja inferior del embrión. En la parte superior del nudo embrionario aparece un espacio que corresponde al inicio de la formación de la ***cavidad amniótica***. De esta manera, se forma el embrión bilaminar, constituido por una hoja superior llamada ***epiblasto*** y una hoja inferior llamada ***hipoblasto*** (figuras 2, 3 y 4). El epiblasto que constituye la hoja superior del embrión forma el piso del amnios. El hipoblasto que es la hoja inferior del embrión constituye el saco vitelino.

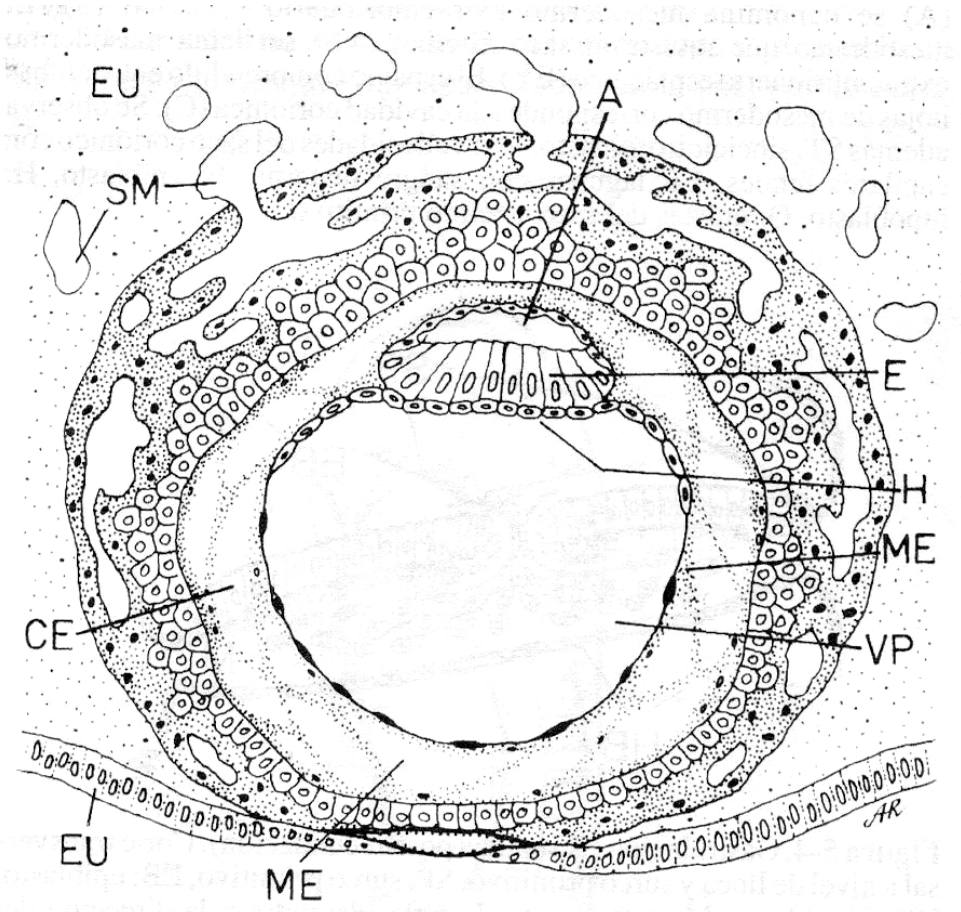
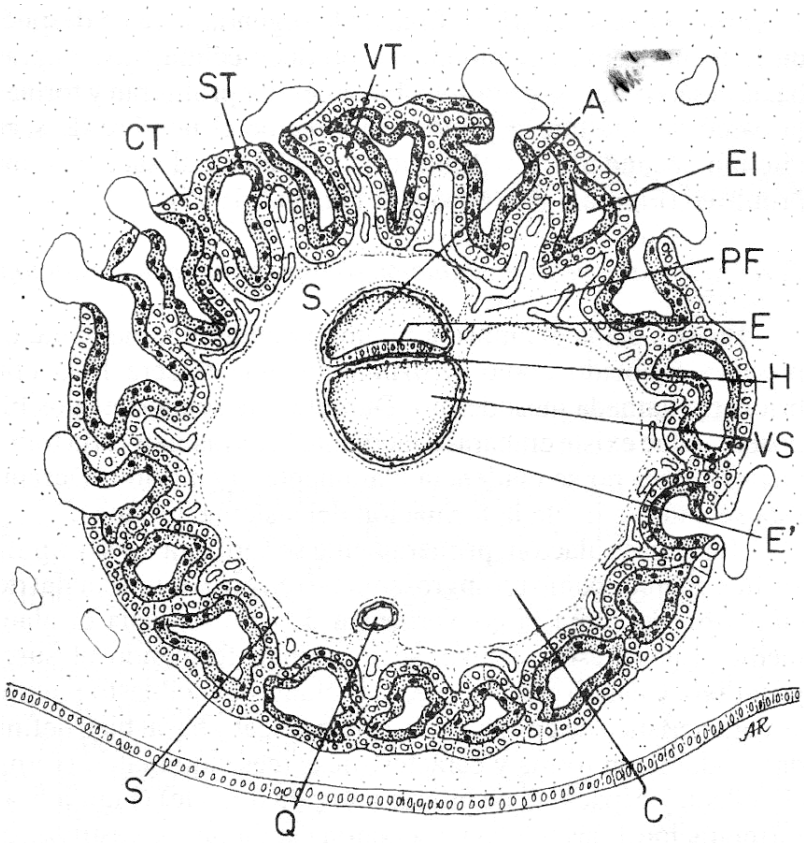


Figura 3. Formación del saco vitelino primitivo y diferenciación del mesodermo extraembrionario. E: epiblasto, H: hipoblasto, ME: mesodermo extraembrionario, A: amnios, VP: saco vitelino primario, constituido por células del hipoblasto y una membrana delgada que delimita el mesodermo extraembrionario. EU: epitelio uterino, CE: cavidades que originarán la cavidad coriónica, SM: sangre materna.

A medida que avanza el proceso de implantación, continúan desarrollándose el citotrofoblasto y el sinciciotrofoblasto. Aparece una nueva población celular que constituye el ***mesodermo extraembrionario*** que ocupa el espacio comprendido entre el citotrofoblasto y el amnios y el saco vitelino primitivo en formación. (figura 3) Posteriormente, en el mesodermo extraembrionario, se forman grandes cavidades, las cuales confluyen y originan un nuevo espacio que se denomina ***cavidad coriónica*** (figura 4) Esta cavidad rodea al saco vitelino primitivo y a la cavidad amniótica. El mesodermo extraembrionario que reviste el citotrofoblasto y el amnios se denomina ***somatopleura extraembrionaria***, y el que cubre el saco vitelino recibe el nombre de ***esplacnopleura extraembrionaria***.



Al final de la segunda semana después de la fecundación, el hipoblasto produce células que migran hacia el saco vitelino primitivo. Estas células proliferan y forman una nueva cavidad que recibe el nombre ***de saco vitelino secundario*** y reemplaza al saco vitelino primitivo.

Figura 4: ***Formación de la cavidad coriónica****. El mesodermo que reviste el citotrofoblasto (CT) y el amnios (A) se denomina mesodermo extraembrionario somático (S). El mesodermo que reviste el saco vitelino (VS) se llama mesodermo extraembrionario esplácnico (EY). El espacio comprendido entre ambas hojas de mesodermo corresponde a la cavidad coriónica (C). Se observa además ST: sinciciotrofoblasto, VT: vellosidades del saco coriónico con capilares fetales, El. lagunas con sangre materna, E: epiblasto, H: hipoblasto, Q: quistes del saco vitelino primitivo.*

Capítulo 3

Establecimiento del Embrión Trilaminar

Dra Mariana Rojas
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, ICBM
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

En el capítulo anterior analizamos la formación del embrión bilaminar constituído por epiblasto e hipoblasto. En este capítulo estudiaremos como el hipoblasto es reemplazado por células provenientes del epiblasto para constituir el **endodermo,** y también como el embrión adquiere, una tercera hoja embrionaria llamada **mesodermo.**

La **gastrulación** consiste en una serie de movimientos celulares destinados a la formación de una hoja embrionaria denominada mesodermo. La gastrulación involucra solo al disco embrionario, no al trofoblasto.

En muchas especies, como la humana, rata y ratón, la gastrulación ocurre después de la implantación, en cambio, en la coneja, bovinos, ovinos y cerdos ocurre antes.

En los últimos años se ha podido observar que tanto el endodermo definitivo como el mesodermo provienen del epiblasto y además que el lugar que ocupan las células en este epiblasto es lo que determinará su destino final. Por ejemplo, las células ubicadas en el polo anterior del epiblasto originará células de la cresta neural, en cambio las células ubicadas en el polo posterior originará células germinales primordiales.

Primero se forma la ***línea primitiva***, que aparece como un engrosamiento en el extremo caudal del epiblasto, y define los lados derecho e izquierdo del embrión, debido a la convergencia de células hacia el plano medio. Luego estas células se invaginan formando el ***surco primitivo*** *(Figura1)*. Cuando esto sucede, las células del epiblasto pierden sus características de epitelio y adquieren forma mesenquimal (forma estrellada y capacidad de migrar individualmente).

La migración de las células durante la gastrulación forma el mesodermo intraembrionario. Este proceso se ve facilitado por el ácido hialurónico, elaborado previamente por las células del epiblasto. Las células de la capa mesodérmica recientemente formada, migran lateralmente y hacia el polo cefálico poniéndose en contacto con el mesodermo extraembrionario que cubre al amnios y al saco vitelino. Hacia el final de la tercera semana en el bovino, se observa mesodermo en todo el disco embrionario, excepto en dos zonas: una cefálica que constituirá ***la membrana bucofaríngea*** y una caudal que constituirá la ***membrana cloacal.***

El nudo primitivo está ubicado en el extremo craneal de la línea primitiva. Sus células se invaginan formando la fosita primitiva, y luego migran directamente en dirección cefálica, dando origen a la ***prolongación cefálica o notocordal***, la cuál formará la notocorda y la placa precordal, esto es, "los organizadores del futuro sistema nervioso". Cuando ha terminado la gastrulación, el embrión está formado por tres hojas embrionarias: una hoja superior llamada ectodermo, una hoja media el mesodermo, y una hoja inferior llamada endodermo (Figura 2).

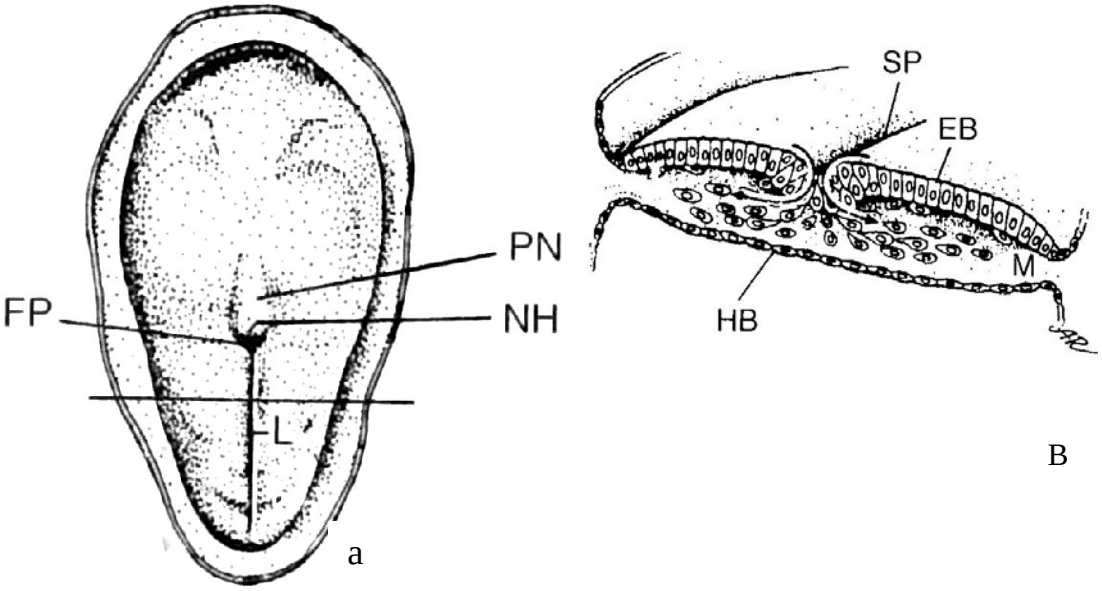


Figura 1: ***Gastrulación****. Vista dorsal del epiblasto u hoja superior del embrión. L: línea primitiva, NH: nudo primitivo, FP fosita primitiva, PN. prolongación notocordal. En la figura B se observa un corte transversal a nivel de línea y surco primitivo. SP: surco primitivo, EB: epiblasto, HB: hipoblasto, M: mesodermo. Las flechas indican la dirección del movimiento de las células.*

En la figura 2a se indica como el hipoblasto es reemplazado por células que provienen del epiblasto, en la figura 2b se indica como ocurre la formación del mesodermo De acuerdo a esto las tres hojas del embrión tienen el origen epiblastico.

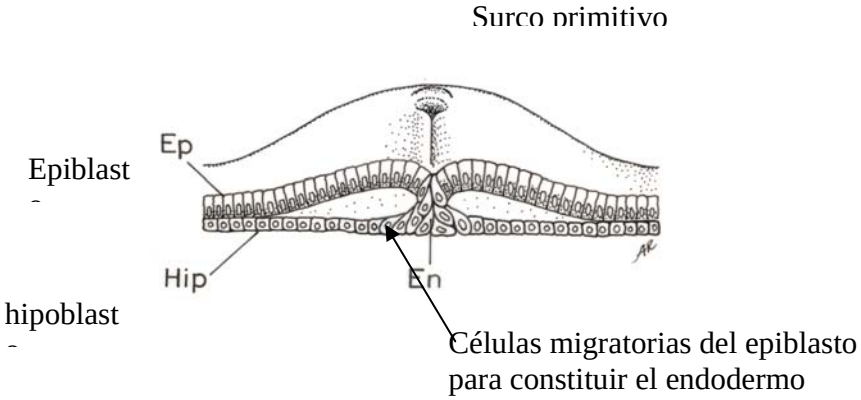


Figura 2a: Corte transversal de la porción caudal del embrión. Las células epiblásticas se invaginan por el surco primitivo, reemplazan al hipoblasto y forman el endodermo (Esquema modificado Larsen, 2003)

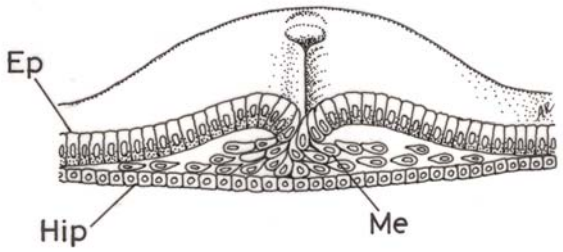


Figura 2b: Corte transversal de la porción caudal del embrión. Las células epiblásticas se invaginan por el surco primitivo y forman el mesodermo. (Esquema modificado Larsen,2003)

Importancia de la notocorda y de la lámina precordal

La notocorda es un cordón celular que corre a lo largo del eje longitudinal del embrión inmediatamentemente ventral al sistema nervioso central. Aunque desde los puntos de vista filogenético y ontogenético la notocorda sirve como soporte longitudinal primario del cuerpo, también desempeña un papel importante como centro primario de una ***serie de inducciones*** que transforman células embrionarias no especializadas en tejidos y órganos definitivos.

Las señales inductivas de la notocorda 1) estimulan la transformación del ectodermo superficial en tejido neural, transforman ciertas células mesodérmicas de los somitos en cuerpos vertebrales y 3) favorecen las primeras fases del desarrollo del páncreas dorsal.

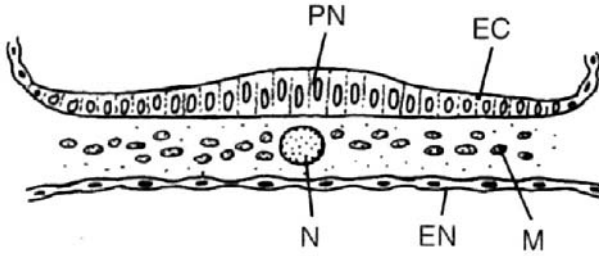
La notocorda y la lámina precordal surgen de la proyección de un grupo de células epiblásticas que pasan a través del nudo primitivo y fosita primitiva respectivamente, se invaginan y luego en la capa media avanzan en dirección cefálica formando el ***proceso notocordal***. Esta lámina procordal emite señales moleculares que son fundamentales para estimular la formación del cerebro anterior.

Hacia el extremo craneal de la notocorda se encuentra una pequeña región en la cuál el ectodermo y el endodermo embrionarios se adosan sin que haya mesodermo entre ellos. Esta estructura, que se denomina membrana orofaríngea, marca el lugar de la futura cavidad oral.

¿Quién induce la formación del sistema nervioso?

En los mamíferos se han identificado dos moléculas de señales específicas que provocan inducción neural: la nogina y la cordina, ambas producidas por la notocorda. Primero se pensó que estas dos moléculas estimulaban directamente a las células del ectodermo para que formaran tejido nervioso, pero investigaciones posteriores demostraron que estos inductores actúan bloqueando la acción de un inhibidor que es la proteína morfogenética del hueso (BMP-4), en el ectodermo dorsal, En ausencia de la actividad de la BMP-4, el ectodermo dorsal forma tejido neural. Un segundo paso importante es la regionalización del sistema nervioso central.

En el proceso de la **neurulación, l**a hoja superior del embrión está formada por el ectodermo, que origina la epidermis y el neurectodermo, que es el tejido que origina el sistema nervioso. Este último se ubica sobre la notocorda y se extiende desde el nudo primitivo hacia el polo cefálico. Las células neuroectodérmicas aumentan de altura, por inducción de la notocorda y constituyen la ***placa neural***. (figura 3 a). Algunos días después, los bordes laterales de la placa neural se levantan, dando el aspecto de una pseudoestratificación y quedando la zona central deprimida longitudinalmente. Los bordes solevantados reciben el nombre de ***pliegues neurales*** y la parte deprimida de ***surco neural*** (figura 3b)



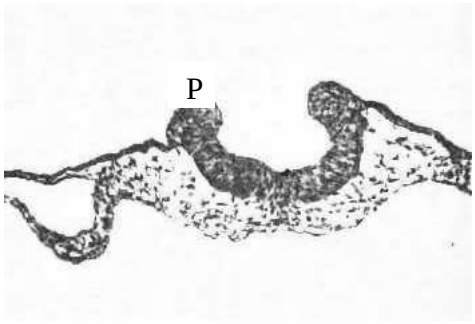


Figura 3 a: ***Formación de la placa neural*** *Se han constituido las tres hojas embrionarias: EC ectodermo, M: mesodermo, EN: endodermo. En la hoja media se encuentra la notocorda (N), que induce la diferenciación de la placa neural sobre ella (PN) Figura 10b* ***Formación de surco neural****. Se observa surco neural (S) y pliegues neurales (P).*

Capitulo 4

GASTRULACIÓN

Dr. Miguel Concha N
Laboratorio de Neurobiología Comparada
y Biología del Desarrollo
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo.
Facultad de Medicina, ICBM Universidad de Chile.

Entre los días 7 y 12 post ovulación, el embrión se denomina blastocisto y se encuentra implantado en la pared uterina. La porción del embrioblasto tiene forma de disco y está formado por dos laminas: epiblasto e hipoblasto.

La Gastrulación, que acontece predominentemente entre los días 13 y 21 post ovulación, se caracteriza por una complejidad de eventos inductivos y movimientos celulares morfogenéticos que transforman a este embrión bilaminar en forma de disco en uno trilaminar y alargado, donde los principales ejes embrionarios (antero-posterior, dorso-ventral e izquierda-derecha) ya se han definido. Esta etapa del desarrollo es fundamental en la embriogénesis y cualquier defecto en su establecimiento es generalmente letal para el embrión.

Lo principales eventos celulares que acontecen durante la gastrulación son:

1) Inducción de destino celular
2) Formación de las capas germinativas
3) Movimientos celulares que originan el eje embrionario
4) Formación del sistema nervioso

1) Inducción de destino celular

El concepto de inducción históricamente viene de los experimentos pioneros de transplante celular en embriones de la rana realizados por Hans Spemman y Hilde Mangold en Alemania. Ellos descubrieron que el transplante de la región del labio dorsal del blastoporo a otras zonas del embrión es capaz de generar (inducir el desarrollo de) un nuevo eje embrionario.

Inducción es el proceso mediante el cual un grupo celular influencia el destino celular de otro, siendo esto la base del desarrollo regulativo (en contraste con el desarrollo tipo mosaico). La molécula inductora en general es de tipo secretada y ejerce su efecto en forma local o a distancia (inducción endocrina y paracrina), aunque existe también inducción por moléculas ancladas a la membrana celular (inducción juxtacrina). Una condición fundamental para la inducción es que las células que reciben la señal deben ser competentes para responder a ella. Esta competencia se alcanza en ventanas temporales bien circunscritas durante el desarrollo. Por otro lado, las células que reciben la señal inductora pueden responder a ella de forma ON/OFF (adquiriendo un

destino celular en presencia de la señal y otro en su ausencia) o dependiendo de la concentración a la cual estén expuestas se desarrollarán en un tipo celular específico. En esta última condición se conoce como inducción por MORFÓGENO.

Dos ejemplos de inducción durante la gastrulación son la inducción del mesodermo y del sistema nervioso central.

2) Formación de las capas germinativas

A. Mesodermo y Endodermo:

Al comienzo de la gastrulación, la masa celular interna del blastocisto está formado por dos capas: epiblasto e hipoblasto. El primer evento morfológico de la gastrulación es la formación del Nodo (equivalente del labio dorsal del blastoporo de la rana en sus propiedades inductivas de un eje embrionario) y del surco primitivo.

El surco primitivo se origina por la invaginación de células del epiblasto localizadas en la línea media caudal del embrión. Durante este proceso, las células epiteliales del epiblasto cambian de forma cilíndrica a en botella (al perder las uniones de su superficie basolateral), y posteriormente adoptan una forma estrellada característica de células mesenquimáticas, activando además su motilidad y la migración celular. Esta transformación celular se denomina transición epitelio-mesenquimatosa y participa en el origen de la capa intermedia (mesodermo) y profunda (endodermo definitivo). Las primeras células del epiblasto que invaginan forman el endodermo definitivo y las posteriores el mesodermo.

La transición epitelio-mesenquimatosa que acontece en el surco primitivo es el resultado de un proceso de inducción mediado por proteínas de la familia del factor transformante de crecimiento tipo ß (ver tabla).

Tejido por inducir	**Inductor (tejido y molécula)**	**Tejido inducido**
Epiblasto	Moléculas de la familia TGFß (p.e NODAL) ¿producidas por el endodermo primitivo?	Mesodermo

El mesodermo en formación se distribuye en diversas zonas del embrión. En la zona más rostral de la línea media forma la placa precordal (importante en la inducción del cerebro anterior). La notocorda se extiende en forma caudal también en la línea media hacia el surco primitivo. El resto del mesodermo

formará el mesodermo paraxial (somítico), intermedio y lateral.

El proceso de invaginación, y por ende el surco primitivo, progresa desde caudal a rostral en el embrión. Posterior a ello, el surco primitivo regresa y en el recién nacido se reduce a un trozo de piel sobre el cóccix. La permanencia en el desarrollo de células pluripotenciales de esta región puede originar un teratoma sacrococcígeo (1:37,000 RN).

B. Ectodermo:

Las células del epiblasto que no reciben la señal inductiva para formar el mesodermo y por lo tanto no invaginan en el surco primitivo formarán el ectodermo.

El ectodermo está formado por el ectodermo neural (placa neural) que dará origen al SNC y el ectodermo de superficie que cubrirá la superficie del cuerpo y formará la piel.

El ectodermo neural se diferencia del de superficie mediante un proceso inductivo denominado inducción "neural por defecto". En este proceso, para inducir la formación de la placa neural se requiere bloquear las vías genéticas de piel comandadas por la proteína morfogenética de hueso (BMP o Bone Morphogenetic Protein, una proteína secretada por el epiblasto) a través de la producción de bloqueadores de BMP secretados por el nodo (nogina, cordina y folistatina).

Tejido por inducir	**Inductor (tejido y molécula)**	**Tejido inducido**
Epiblasto	Moléculas secretadas de la familia TGFß (BMP) Producidas por el epiblasto	Piel
Epiblasto	Moléculas secretadas como Nogina, Cordina y Folistatina Producidas por el nodo	Placa neural (SNC)

Una vez formadas las capas germinativas, estas se diferenciarán en distintas estructuras del individuo adulto. El Ectodermo originará la piel y sus anexos, los dientes, el cristalino, el revestimiento del oído interno y externo, la glándula pituitaria y mamaria, y el sistema nervioso central. El Mesodermo dará origen a los músculos, los huesos, el tejido linfático, el bazo, los vasos sanguíneos, el corazón, los pulmones, el sistema reproductivo y excretor. Finalmente, el endodermo formará el revestimiento de los pulmones, la lengua, las amígdalas, la uretra y las glándulas asociadas, la vejiga y el tracto digestivo.

3) Movimientos celulares que originan el eje embrionario

El movimiento celular morfogenético más prominente de la gastrulación es conocido como movimiento de **convergencia-extensión** y acontece en las tres capas germinativas. Este movimiento da origen a un embrión alargado en el eje rostro-caudal y angosto en el eje mediolateral.

Experimentos en la rana utilizando explantes del labio dorsal del blastoporo (explante dorsal de Keller) han demostrado que estos movimientos acontecen *in vitro* y que su motor reside en las mismas células que participan de dichos movimientos. En la actualidad, se conoce que las células durante la convergencia-extensión se interdigitan activamente a lo largo del eje medio-lateral del embrión (convergencia) mediante de la formación de filopodios y lamelipodios. Esta reorganización lleva a que las células se distribuyan a lo largo del eje antero-posterior (extensión), y de esta forma elonguen el eje embrionario a lo largo dl eje rostro-caudal.

Ya que los movimientos celulares de la gastrulación son sumamente estereotipados, es posible dibujar un mapa de los territorios presuntivos que demarcan regiones de la gástrula que contienen células que más adelante en el desarrollo formarán estructuras específicas del embrión y feto.

4) Formación del sistema nervioso. de destino celular

Los eventos inductivos del SNC fueron descritos con anterioridad. Una vez formada la placa neural (una lámina de células epiteliales tipo columnares) sufrirá el proceso de neurulación. En este proceso la placa neural se pliega, forma un surco con pliegues laterales y se cierra para dar origen al tubo neural.

El cierre del tubo neural se inicia a nivel cervical y progresa en dirección rostral y caudal. Problemas en este proceso llevan paralelamente a defectos en la aposición de la piel sobre el SNC, dejándolo expuesto directamente a la superficie del embrión (p.e. raquisquisis).

Capítulo 5

PERIODO SOMITICO

Dra. M. Angélica Montenegro R.
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo
Facultad de Medicina, ICBM
Universidad de Chile

El período somítico es la etapa del desarrollo embrionario en la cual se forman los somitos a partir del mesoderma. En el embrión humano se inicia el día 21 de gestación.

El número de somitos es variable y depende de la especie, dando origen a somitos occipitales, cervicales, torácicos, lumbares, sacros y cocígeos. Estos últimos originan la cola que es característica de esta etapa aún en embriones humanos.

En el embrión humano la formación de somitos se inicia el día 20, originándose un número de tres pares de somitos por día con un total de 44 ± 2 pares de somitos, lo que se completa alrededor de los 35 días de gestación. El número de somitos presentes en el embrión permite determinar la edad embrionaria.

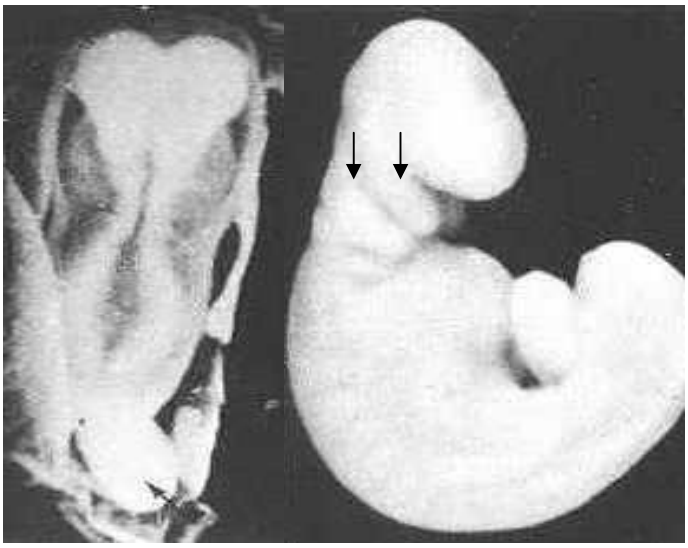


Figura 1. *Embriones somíticos de roedor (A y B)*
A.- Se observa el surco neural y tres pares de somitos B.- arcos branquiales bien desarrollados (flechas) y la eminencia que hace el corazón (C). Se observa claramente el Corazón (C), D- Embrión de 25 días. Nótese el poco desarrollo de la región cefálica en relación al cuerpo. Corazón (C), arcos branquiales (flechas).

El período somítico es semejante en muchas especies de vertebrados, desde los peces hasta el hombre, con sólo pequeñas diferencias. Durante este período, los embriones presentan una organización propia de un animal acuático (embrión ictiomórfico, con aspecto de pez). Una de las características más notorias es la metamerización no sólo del mesoderma, sino también de otros órganos como la piel, los músculos, los nervios, los vasos sanguíneos, etc. Además, aparece metamerización de la región branquial, donde se forman otras estructuras metaméricas, los arcos branquiales o faríngeos (figuras 1 B y D).

El embrión somítico no tiene cara, cuello, ni extremidades. Además posee un corazón tubular, es decir, un tubo cardíaco con una serie de cavidades dispuestas en sentido lineal. Todas estas características hacen difícil determinar la especie a la cual pertenece.

Durante este período, además de la formación de somitos y la metamerización del embrión, se completa la neurulación que se había iniciado en la gástrula tardía, se delimita el cuerpo del embrión y se establece la circulación embrionaria.

2.- NEURULACIÓN.

Al final de la Gastrulación, el embrión está constituído por 3 hojas embrionarias. La hoja superior está representada por el ectoderma neural, ubicado en la zona media por sobre la notocorda, y por el ectoderma, que ocupa el resto de la hoja.

Por un efecto inductor de la notocorda, las células del ectoderma neural se hacen altas, cilíndricas, ordenándose como en empalizada, de manera que esta zona se ve engrosada constituyendo la placa neural (figura.2.A). Este cambio morfológico en las células de la placa neural, se debe a la formación y disposición de microfilamentos y microtúbulos alineados en forma paralela en el eje mayor de la célula.

Los bordes laterales de la placa neural se solevantan formando los pliegues neurales, mientras que su zona central queda deprimida originando el surco neural (figuras 2. B, C y 3.).

Posteriormente los pliegues neurales se siguen solevantando, acercándose en la línea media hasta unirse y fusionarse, constituyendo el tubo neural.

El tubo neural comienza a cerrarse en la región cervical y desde aquí el cierre continua hacia cefálico y caudal. Transitoriamente, el tubo neural comunica con la cavidad amniótica por sus extremos cefálico y caudal, mediante los neuroporos anterior y posterior. A medida que el cierre del

tubo neural avanza, los neuroporos van siendo desplazados hacia cefálico y caudal respectivamente.

En la región cefálica, el tubo neural se dilata dando origen a las vesículas primarias: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. El resto del tubo neural dará origen a la médula espinal.

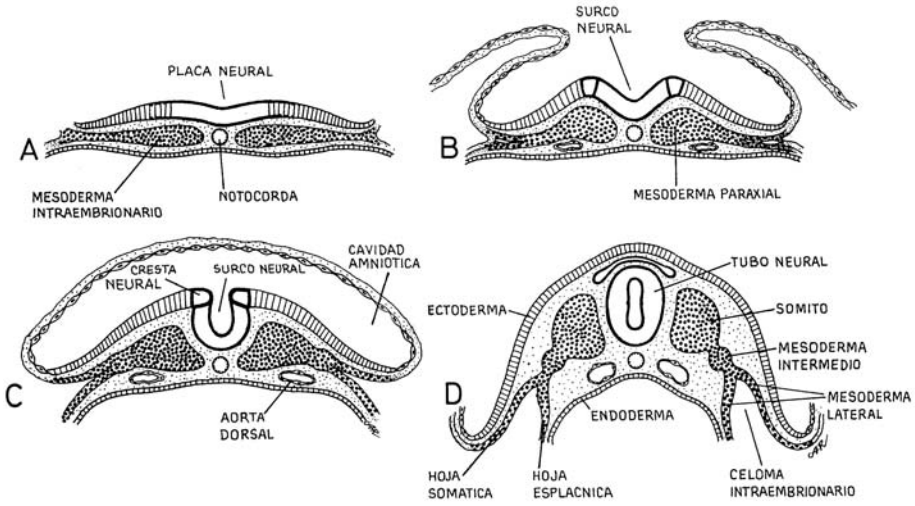


Figura 2. Cortes transversales de embriones somíticos de mamíferos que muestran el proceso de neurulación y la evolución del mesoderma.

Durante el período en que se está cerrando el surco neural, desde sus bordes laterales se desprenden grupos de células que se disponen como bandas a ambos lados del tubo neural. Estos cordones celulares constituyen las crestas neurales (figuras 2. C y 3.).

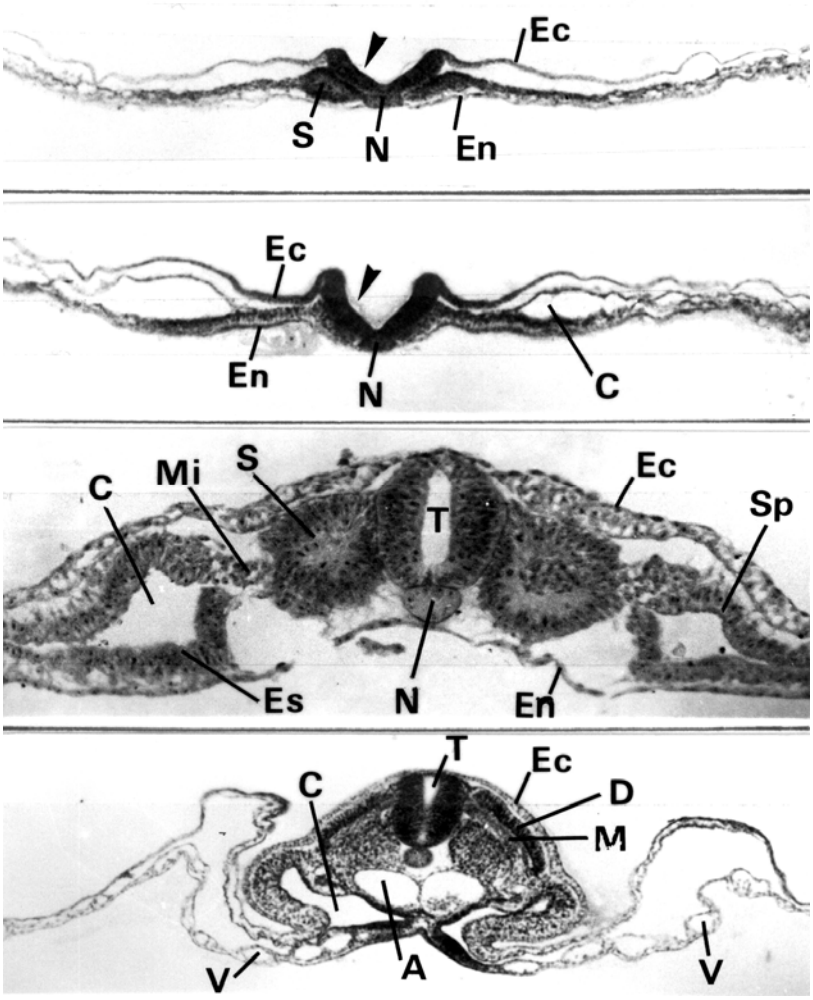


Figura 3. *Cortes transversales de embriones somíticos. Ectoderma (Ec), somito (S), notocorda (N), endoderma (En), celoma (C), mesoderma somático (Sp), mesoderma esplácnico (Es), tubo neural (T), aorta dorsal (A), dermatomo (D), miotomo (M), vasos sanguíneos (V).*

De las crestas neurales se originarán estructuras nerviosas como los ganglios raquídeos, simpáticos y parasimpáticos, elementos celulares como melanocitos, células de Schawn y de la médula suprarrenal. Además, en la región cefálica, algunas células migran hacia la región facial donde constituyen la mayor parte del mesénquima de los procesos faciales y de los arcos branquiales y originarán los huesos, cartílagos y tejido conectivo de la cara y el cuello.

El resto del ectoderma forma el recubrimiento externo del embrión y en la región cefálica diferencia las placodas auditivas y del cristalino, esbozos de los órganos de los sentidos correspondientes. Las placodas aparecen

como engrosamientos del ectoderma en respuesta a un estímulo inductor del Sistema Nervioso en desarrollo.

3.- MESODERMOGENESIS.

En el embrión trilaminar, el mesoderma está ubicado en la hoja media a ambos lados de la notocorda, donde forma una capa de tejido mesenquimático a cada lado de la línea media. Este mesoderma intraemrbionario diferencia tres zonas: mesoderma somítico o para-axil, mesoderma intermedio y mesoderma lateral (figuras.2. y 3.).

El mesoderma somítico ubicado inmediatamente a ambos lados de la notocorda, se fragmenta en pequeños grupos celulares llamados somitos. Estos engrosamientos, de disposición epitelial, repiten su estructura en forma idéntica a lo largo del embrión, es decir son metaméricos.

Cada somito a su vez diferencia tres regiones. Las células ubicadas en posición ventral y medial, forman un tejido laxo que migra para rodear la notocorda y el tubo neural. Esta parte interna del somito se denomina esclerotomo y dará origen a estructuras óseas como vértebras y costillas.

La zona media del somito constituye el miotomo y dará origen a la musculatura estriada, de modo que cada miotomo proporciona la musculatura para el segmento que le corresponde.

La zona externa del somito, el dermatomo, dará origen a células que se extienden por debajo del ectoderma subyacente formando el dermis de la piel.

El mesoderma somítico se adelgaza gradualmente hacia los lados para originar el mesoderma intermedio o nefrotomo, que dará origen a los riñones.

El mesoderma lateral se delamina en dos hojas : mesoderma somático, adosado al ectoderma y mesoderma esplacnopleura relacionado con el endoderma. Entre ambas hojas, queda un espacio denominado celoma intraembrionario. Estas hojas darán origen a la somatopleura y esplacnopleura que formarán las hojas parietal y visceral de las serosas (las pleuras, el pericardio y el peritoneo).

En los bordes laterales del embrión, el mesoderma lateral intraembrionario se continua imperceptiblemente con el mesoderma extraembrionario (figura 4.). Así mismo, el celoma intraembrionario se continua con el celoma extraembrionario.

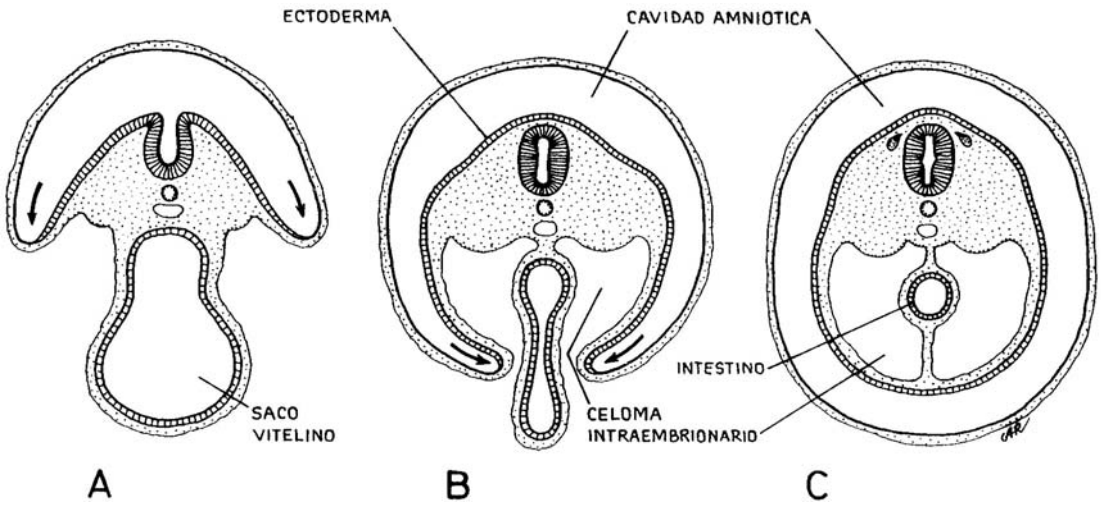


Figura 4. *Cortes transversales que muestran el plegamiento del embrión y la formación del intestino y del celoma intraembrionario.*
A y B. A nivel del intestino medio, donde se advierte la conexión con el saco vitelino.
C. Por debajo del intestino medio, donde se muestra la pared ventral cerrada.

Una pequeña cantidad de mesoderma intraembrionario no se fragmenta, sino que migra hacia la región más anterior del embrión para dar origen a la placa cardiogénica, esbozo del corazón. Del mismo modo, células mesodérmicas distribuidas en todo el embrión, forman acúmulos llamados islotes vasculares que originarán los primeros vasos sanguíneos embrionarios.

4.- DELIMITACIÓN DEL CUERPO EMBRIONARIO Y FORMACIÓN DEL INTESTINO PRIMITIVO.

A comienzos del período somítico, el embrión trilaminar, de aspecto discoidal, se encuentra extendido sobre el saco vitelino y unido a él y al amnios, por sus bordes (figura 4. A).

Este embrión plano, adopta una disposición tubular, separándose al mismo tiempo de sus anexos, debido a la formación del intestino primitivo y a los plegamientos que experimenta (figuras 4. B, C y 5.).

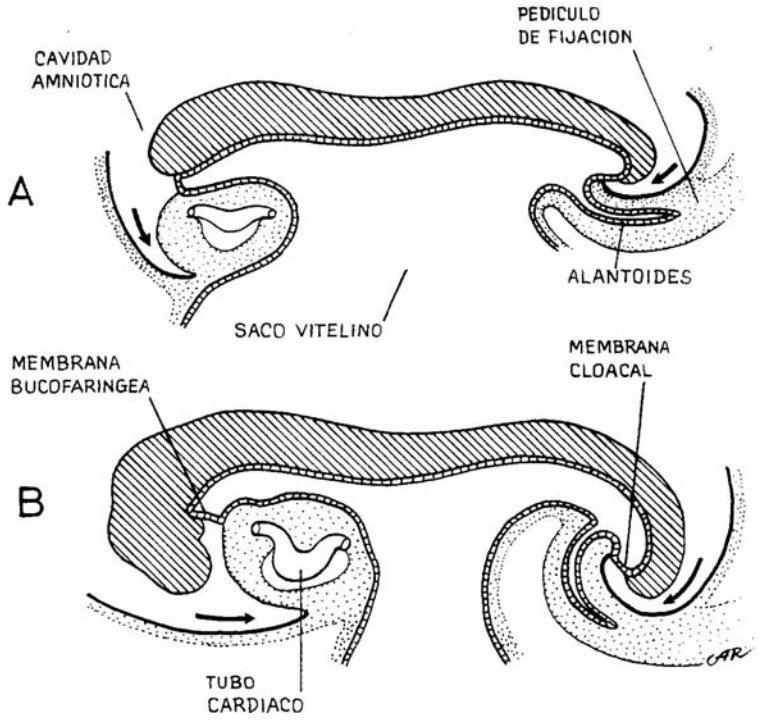


Figura 5. *Esquemas que representan las flexiones cefálica y caudal de un embrión*.

El acelerado crecimiento del tubo nervioso especialmente en la región cefálica, determina que el embrión haga eminencia en la cavidad amniótica mostrando un plegamiento muy marcado en las zonas cefálica y caudal.

Por delante de la placa cardiogénica se forma un pliegue subcefálico, con lo cual el endoderma se cierra en un tubo que termina en un extremo ciego anterior, dando origen al intestino anterior. Del mismo modo, en la región caudal se forma un pliegue subcaudal, que origina el intestino posterior.

Lateralmente, también aparecen pliegues laterales dando un aspecto tubular al disco embrionario. El endoderma se cierra continuando la formación del intestino. Todo esto determina que la comunicación con el saco vitelino se estreche, circunscribiéndose a la región del intestino medio.

Finalmente la conexión del saco vitelino con el intestino medio se reduce al conducto onfalo-mesentérico o conducto viletino. Después de estos cambios, la zona de inserción del amnios se circunscribe a una zona relativamente angosta, el cordón umbilical.

Del intestino primitivo endodérmico se originarán los sistemas digestivo y respiratorio, además de la vejiga.

5.- ARCOS BRANQUIALES O FARINGEOS

Los arcos branquiales o arcos faríngeos son engrosamientos de tejido mesenquimático, derivado en su mayor parte de células que migraron desde las crestas neurales.

Aparecen como protuberancias ubicadas ventralmente y lateral a la faringe (figura 6.). En los peces persisten durante toda la vida porque contienen las branquias.

En embriones de fines del período somítico, se pueden observar cuatro arcos branquiales bien definidos, separados por surcos externos ectodérmicos, llamados hendiduras branquiales. Internamente, los arcos también están separados por surcos o depresiones de la faringe endodérmicas, que se denominan bolsas faríngeas.

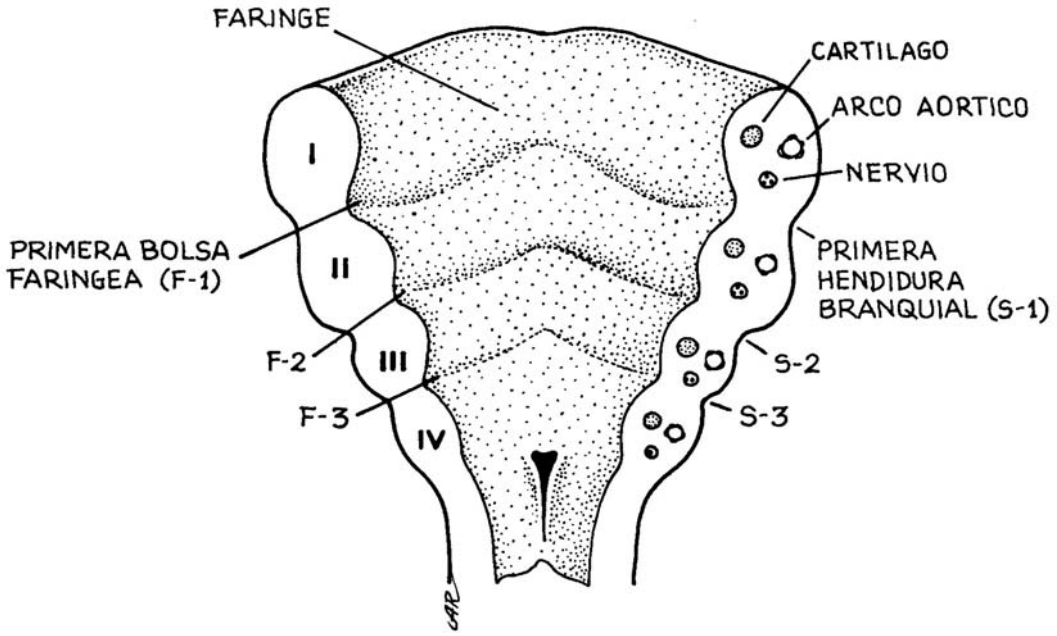


***Figura 6**. Esquema que representa un corte frontal que pasa por los arcos branquiales, las bolsas faríngeas y las hendiduras branquiales. Los arcos branquiales cortados se indican con los números I a IV. Cada arco presenta un cartílago, un nervio y una arteria.*

Además del tejido mesenquimático, cada arco contiene un vaso sanguíneo, rama de la arteria aorta, llamado arco aórtico y un nervio craneal mixto que inervará todo lo que deriva de ese arco. En cada arco se diferencia una barrita cartilaginosa y posteriormente se forman huesos y músculos de la cara y del cuello.

En el capítulo 14, se indican los mecanismos moleculares realcionados con la diferenciación del mesodermo somítico, intermedio y lateral

Capitulo 6

PERÍODO PREFETAL

Dra. Marcela Fuenzalida y M.A. Montenegro
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo
Facultad de Medicina
Universidad de Chile.

1.- INTRODUCCIÓN

Si examinamos externamente los embriones somíticos en las diferentes especies de cordados (i.e.: de pez, de ave, humano), podemos notar que ellos son muy similares, siendo difícil determinar a qué especie corresponde cada uno.

Durante el período prefetal, el embrión experimenta una serie de cambios morfológicos externos que lo llevan a adquirir las características propias de su especie. Específicamente, los cambios externos que transforman un embrión en un feto son la formación de la cara, del cuello y de las extremidades.

Es necesario destacar que durante el período prefetal, al mismo tiempo que el embrión cambia su aspecto externo, van evolucionando los esbozos de los órganos internos, algunos de los cuales aparecieron en el período somítico precedente.

La formación de la cara, del cuello y de las extremidades, son procesos que, en gran medida, se superponen en el tiempo; sin embargo, por razones didácticas se analizarán en forma separada.

2.- CARACTERÍSTICAS EXTERNAS DE UN EMBRIÓN AL COMIENZO DEL PERÍODO PREFETAL.

Corresponde a un embrión tubular, muy curvado, de aproximadamente 1 cm de longitud, en el cual se distinguen diferentes regiones: en la región cefálica, bastante abultada, se destaca, al centro, una depresión que corresponde al estomodeo o boca primitiva, la cual está circunscrita por una serie de elevaciones o procesos faciales generados por la proliferación del mesénquima que los constituye. En la superficie de estos abultamientos han aparecido algunos engrosamientos ectodérmicos, son las llamadas placodas, que corresponden a primordios sensoriales: placodas nasales, las placodas óticas y del cristalino.

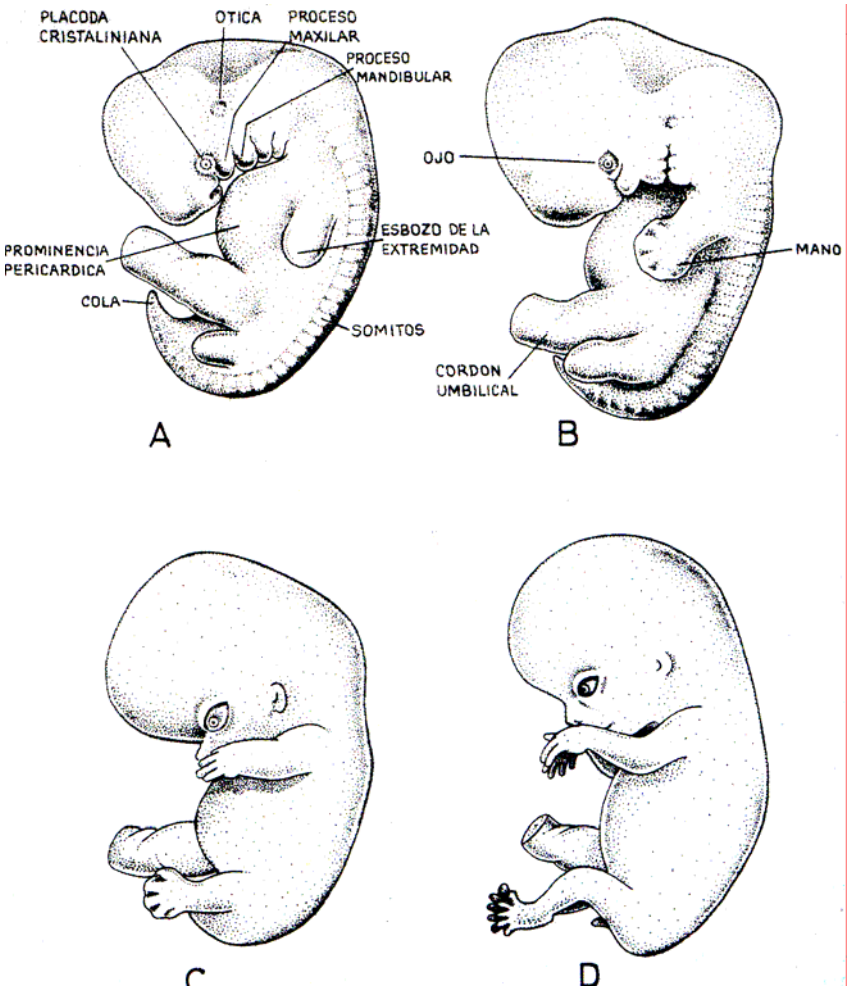


Figura .1. Vista externa de embriones del periodo prefetal.
A. Principios de la quinta semana de gestación.
B. Seis semanas de gestación
C. Siete semanas
D. Ocho Semanas

La región del futuro cuello se caracteriza por presentar los arcos branquiales o faríngeos, aparecidos en el período somítico. Estos, como se ha visto, son engrosamientos del mesénquima subyacente, cubiertos externamente por ectoderma e internamente por endoderma, y separados, unos de otros, por depresiones o surcos branquiales presentes en el lado externo, lo que permite distinguir cuatro arcos bien desarrollados.

Más caudalmente, en la región ventral del tronco, se destaca una gran prominencia que corresponde al corazón en desarrollo, la prominencia cardíaca, y, más caudalmente a ésta, se observa la inserción del cordón umbilical, de base aún bastante ancha. Lateralmente, en esta región, aparecen los esbozos de las extremidades : dos anteriores, lateralmente a la eminencia cardíaca, y dos posteriores, caudalmente a la inserción del

cordón umbilical. Estos son eminencias en forma de remo, constituidos por un núcleo de mesénquima, revestido externamente por ectoderma. Dorsalmente, se destaca aún la presencia de gran cantidad de somitos (figura 1.).

La región caudal del embrión, muestra una cola bien desarrollada.

3.- CAMBIOS EXPERIMENTADOS POR EL EMBRIÓN DURANTE EL PERÍODO METAMÓRFICO.

A. Formación de la cara. Externamente, la región cefálica está centrada por el estomodeo o boca primitiva, la cual, en su fondo, se continúa con el intestino anterior. En embriones tempranos, el estomodeo, revestido de ectoderma, se encuentra separado del intestino primitivo, endodérmico, por una delgada lámina tisular, la membrana bucofaríngea. Esta membrana se rompe, estableciéndose continuidad entre el estomodeo y el intestino anterior. Desde ese momento, el endoderma intestinal no puede ser distinguido del ectoderma del estomodeo, y la línea de unión entre ambos no es identificable. Sin embargo, en el adulto, el límite entre ellos puede ser indicado por un plano transversal situado, en los pilares posteriores del paladar.

El estomodeo se encuentra rodeado por una serie de mamelones o prominencias, generadas por la proliferación del mesénquima subyacente (figura 2.) .

Se pueden reconocer cinco de estas prominencias, a saber : prominencia o proceso fronto-nasal, impar, ubicada en la línea media, cranealmente al estomodeo; prominencias o procesos maxilares, estructuras pares, derivadas del primer arco branquial, que limitan lateralmente al estomodeo, y prominencias o procesos mandibulares, estructuras pares derivadas del primer arco, las cuales determinan el límite caudal del estomodeo.

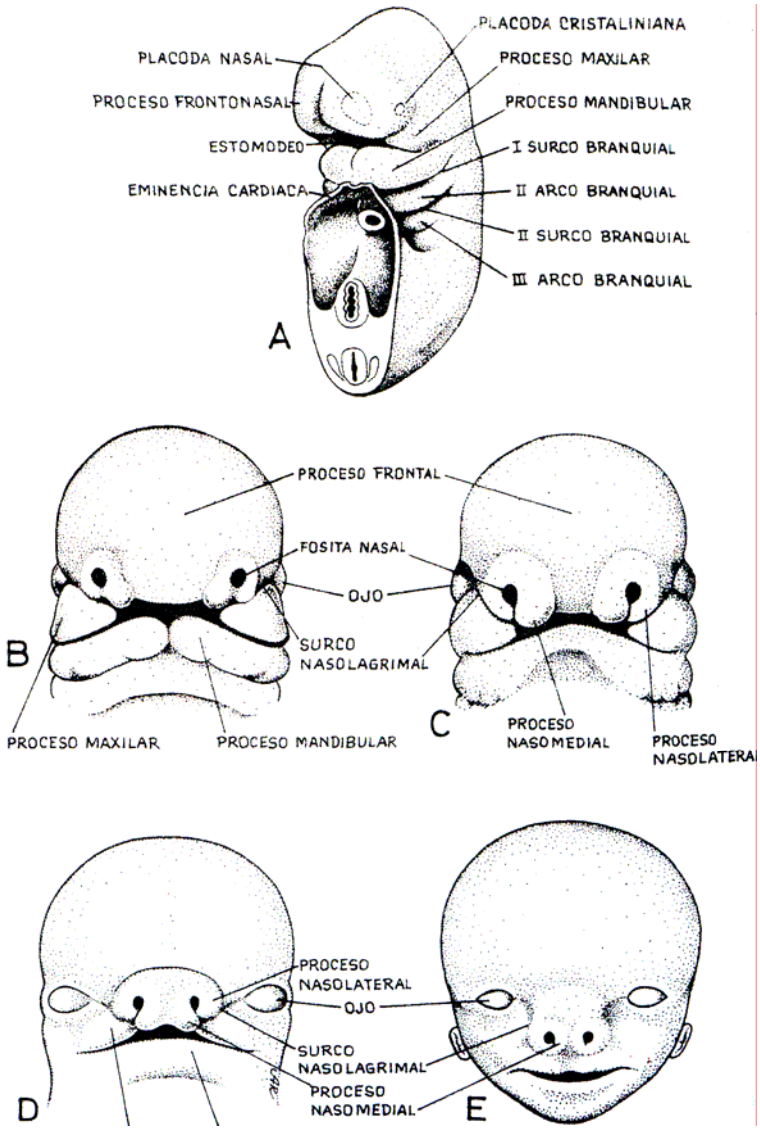


Figura 2. *Vista frontal de la cara de embriones*
A.- Final del período somítico
B, C y D.- Período metamórfico

Los epitelios que revisten los procesos, contactan, adhieren y forman una lámina epitelial media, la cual desaparece rápidamente para establecer la confluencia del tejido mesenquimático y completar la fusión. Antes de la formación de la lamina epitelial, algunas células epiteliales superficiales experimentan apoptosis(muerte celular programada) y luego son eliminadas antes de la adhesión. Las células de la lamina epitelial se transforman en células mesenquimáticas, degradan la lamina basal y

jilopodios hacia el mesenquima subyacente. Los eventos moleculares han sido poco estudiados en mamíferos

Estas cinco estructuras experimentan una serie de procesos complejos que incluyen cambios de ubicación, de forma, de tamaño; fusión de partes y otros, los que dan como resultado la formación de la cara, la cual, al finalizar el período embrionario, ha adquirido aspecto de la especie que representa.

Los eventos morfológicos mencionados son mediados por interacciones entre el componente epitelial ectodérmico y el mesénquima, las que son imprescindibles para un normal desarrollo.

A fines del período somítico, el proceso fronto-nasal muestra la aparición, en su región ínfero-lateral, de dos zonas ectodérmicas engrosadas: las placodas nasales. Pronto éstas comienzan a deprimirse, al mismo tiempo que las zonas circundantes se elevan por proliferación mesenquimática, constituyendo dos engrosamientos en forma de herradura: los procesos o prominencias nasales medios y laterales, según su ubicación; en tanto que las placeados, al profundizarse, han conformado las fositas nasales u olfatorias. Al mismo tiempo, han aparecido en la superficie lateral del proceso fronto-nasal, otras dos zonas engrosadas, las placodas cristalinianas, que evolucionarán para originar los ojos. Al constituirse los procesos nasales, el proceso lateral de cada lado, queda separando al ojo en formación, de la fosita nasal correspondiente.

Simultáneamente, los procesos maxilares de cada lado experimentan crecimiento acelerado y se dirigen hacia la línea media, poniéndose en contacto con el proceso nasal, y, después, con el nasal medial correspondiente. Por su parte, los procesos mandibulares se han fusionado en la línea media, completándose el límite inferior del estomodeo.

Avanzando el desarrollo, los diferentes procesos crecen activamente, mostrando tendencia a migrar hacia la línea media; los procesos nasales medios descienden ubicándose entre los procesos maxilares, constituyéndose el segmento intermaxilar. Mientras esto ocurre, las fositas nasales en formación se van profundizando progresivamente y ha aparecido un surco transversal, que separa la región nasal de la frontal, de modo que se va constituyendo una prominencia bien definida, correspondiente a la nariz.

Paralelamente, la cara crece en sentido transversal, lo que determina que los ojos migren hacia el centro, constribuyendo a darle un aspecto de acuerdo a la especie.

En la evolución de la morfogénesis facial, ha aparecido, en este período, el oído externo u oreja, a partir de elevaciones que nacen en la superficie

ventro-lateral del primer surco branquial. Estos esbozos van creciendo, diferenciándose y migrando dorso-cefálicamente, hasta lograr su ubicación definitiva. Además, se produce la fusión, de una parte pequeña de los procesos maxilares, con los mandibulares correspondientes, formándose las mejillas.

Durante el desarrollo facial, las diferentes prominencias o procesos se encuentran separados por surcos bien definidos : cada prominencia nasal lateral está separada de la prominencia maxilar por el surco naso-lacrimal, al igual que los otros procesos, que están separados de sus vecinos por hendiduras profundas. Durante el curso de un desarrollo normal, los surcos desaparecen sin dejar rastros, sin embargo, en condiciones anormales, se puede producir persistencia de ellos.

La evolución definitiva de la región facial, al término del período embrionario, muestra la presencia de : labio inferior y mentón, constituidos a partir de los procesos mandibulares unidos; labio superior, originado lateralmente por los procesos maxilares, y centralmente (región de los cuatro incisivos o *philtrum*), por el componente labial del segmento intermaxilar (procesos nasales mediales unidos). Además, se ha conformado una nariz bien constituida, cuya zona central, incluyendo el tabique, proviene de la fusión de los procesos nasales mediales; las alas de la nariz se han originado de los procesos nasales laterales. Se observan, asimismo, las mejillas, que se han constituido a partir de la fusión de los procesos maxilares y mandibulares; y la prominencia frontonasal que ha diferenciado la frente.

El tejido mesenquimàtico presente en los diferentes componentes faciales, se diferencia constituyendo músculos faciales, derivados óseos y cartilaginosos.

El aspecto final que logra la cara, se produce por cambios en las proporciones y posiciones relativas de sus componentes, lo cual tiene relación con el desarrollo de los otros componentes cefálicos.

D.- Formación del cuello. En el segundo mes, la región de los arcos faríngeos evoluciona paralelamente con la región cefálica. El primer arco se bifurca, constituyendo los procesos maxilar y mandibular, que participan en forma importante en la formación de la cara. En el intertanto, desde el II arco, (llamado también arco hioideo), crece un opérculo en dirección caudal, cubriendo la superficie del tercero y cuarto arcos, con los respectivos surcos que los acompañan, fusionándose caudalmente con el relieve epicardíaco en la región inferior del cuello (Figura 1, 2 y .3). Se constituye así una cavidad pasajera, el seno cervical, revestido de ectoderma, el cual contiene a el tercero y cuarto surco branquial. Estos cambios morfológicos le dan a la región un contorno uniforme, marcando la aparición del cuello.

4. FORMACIÓN DE LOS MIEMBROS.

Los esbozos de las extremidades aparecen como engrosamientos en forma de remo, ubicados lateralmente : los anteriores a nivel de la eminencia cardíaca, y los posteriores caudalmente a la inserción del cordón umbilical (figura 1.). Cada esbozo está constituido por un núcleo mesenquimático, que proviene de la proliferación del mesoderma somático, revestido externamente por un epitelio ectodérmico que, en su extremo más distal, se encuentra engrosado, constituyendo la cresta apical (figura 4. y 5.).

Los esbozos experimentan durante el período prefetal una serie de cambios morfológicos, mediados por complejas interacciones celulares, que conducen a la formación de extremidades anteriores y posteriores con características de la especie. Los mencionados eventos son similares para los esbozos superiores e inferiores, con la salvedad de que los primeros aparecen antes y se adelantan en su evolución a los segundos

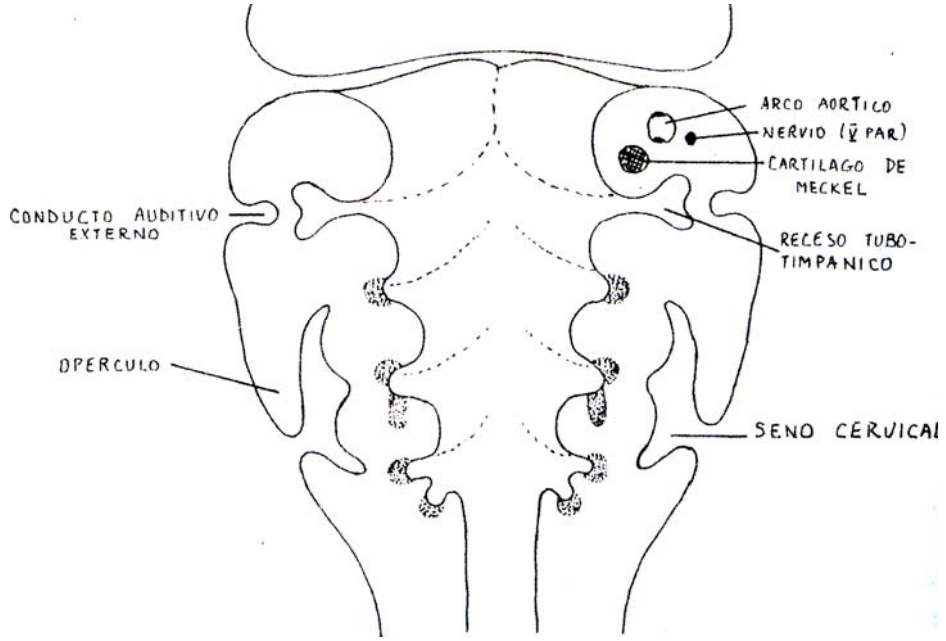


Figura 3. *Formación del cuello por crecimiento del segundo arco branquial.*

Los esbozos de los miembros comienzan a crecer activamente, alargándose considerablemente; pronto, el extremo distal de ellos se

aplana, constituyendo una especie de paleta que corresponde al esbozo de la mano (o pie); más tarde, el mesènquima de ellos se condensa, constituyendo los rayos digitales, núcelos mesenquimáticos que representan los esbozos de los dedos (figuras 1.).

Al mismo tiempo que se diferencia el extremo distal del miembro, el resto del esbozo se ve subdividido en dos porciones correspondientes a brazo y antebrazo o a muslo y pierna, según se trate del esbozo anterior o posterior.

Posteriormente, el extremo distal de cada esbozo experimenta involución del tejido mesenquimático interdigital, lo cual determina que, a fines de la octava semana, la extremidad recién formada cuente con dedos separados, además de sus tres porciones características.

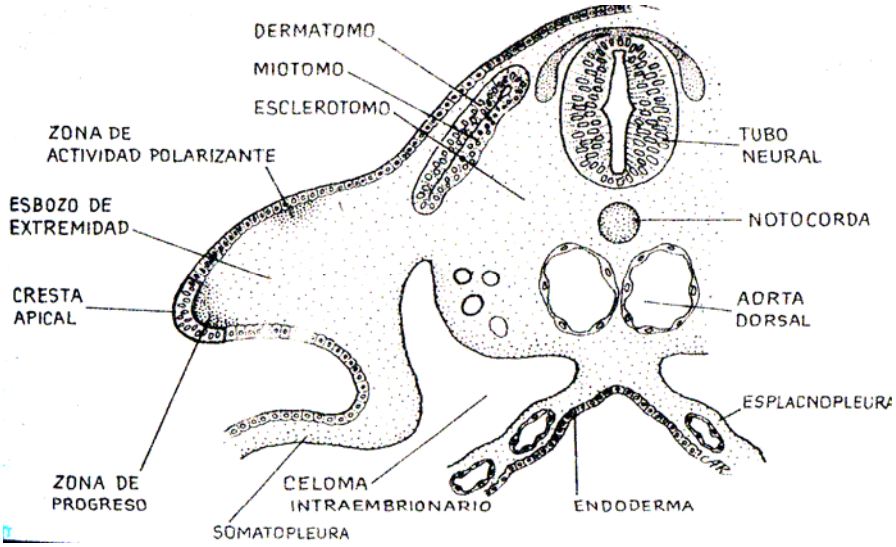


Figura 4. *Corte transversal de un embrión metamórfico, que ilustra la diferenciación del somito, y las estructuras que participan en el desarrollo de las extremidades.*

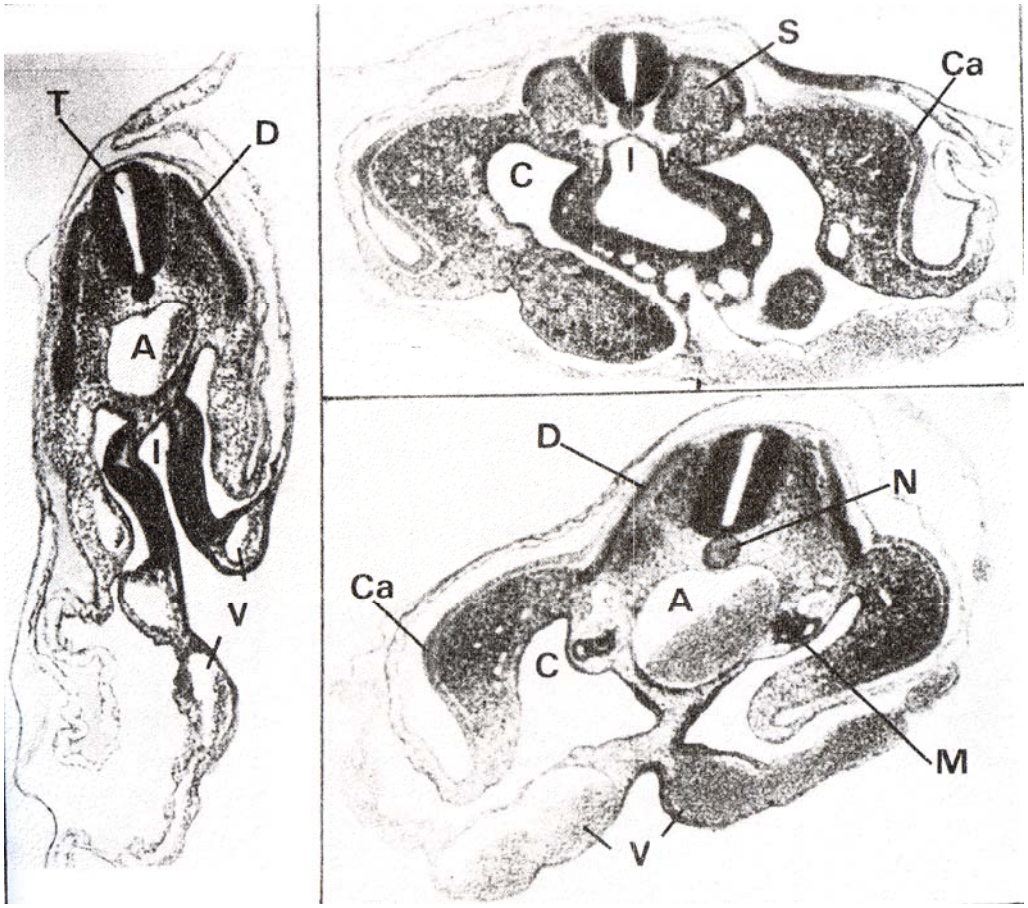


Figura 5. *Cortes transversales de embriones metamórficos.*
Se observa el tubo neural (T), la notocorda (N), el intestino (I), el esbozo de la extremidad con su cresta apical (Ca), el mesoderma somítico (S), la aorta dorsal (A), el celoma (C), el dermatomo (D), los vasos vitelinos (V) y el mesonefros (M).

5.- FORMACIÓN DE LA HERNIA UMBILICAL FISIOLÓGICA.

En el período prefetal, el embrión no crece mucho, a diferencia de lo que ocurre con los órganos internos que experimentan un gran desarrollo. El intestino aumenta la longitud y no puede ser contenido dentro de la cavidad abdominal debido al gran desarrollo del hígado y del mesonefros, de modo que se hernia hacia el exoceloma del cordón umbilical, constituyendo la hernia umbilical fisiológica, lo que ocurre entre la 7ma y la 10ma semana.

Al finalizar el período fetal, los somitos desaparecen, el cuello y las extremidades se han elongado y la inclinación de la cabeza es menos marcada. El embrión tiene las características humanas y se puede llamar feto

Capítulo 7

DESARROLLO DE LOS MIEMBROS

Dra M. Angélica Montenegro R.
Laboratorio de Embriología Comparada
Programa de Morfología
Facultad de Medicina, ICBM Universidad de Chile.

Los esbozos de las extremidades aparecen a comienzos del período prefetal (embriones de 1 mes de gestación), como engrosamientos en forma de remo, ubicados lateralmente. Cada esbozo está constituido por tejido mesenquimático, de origen mesodérmico, revestido por una capa de células epiteliales ectodérmicas, la que en su extremo más distal, presenta un engrosamiento llamado **cresta apical.**

Los esbozos de las extremidades experimentan cambios morfológicos mediados por una serie de interacciones celulares. Los eventos son similares para las extremidades superiores e inferiores, salvo que el desarrollo de los brazos precede al de las piernas.

Los esbozos de las extremidades comienzan a crecer activamente, alargándose considerablemente. Luego, su extremo distal se aplana, constituyendo una especie de paleta que corresponde a la mano o el pie y más tarde, el mesénquima se condensa, constituyendo los **rayos digitales**, núcleos mesenquimáticos que representan los esbozos de los dedos. Estos rayos digitales están unidos por una membrana interdigital.

Al mismo tiempo que se diferencia el extremo distal de la extremidad, el resto del esbozo se subdivide en dos porciones, correspondientes a brazo y a antebrazo o a muslo y pierna, según se trate del esbozo superior o inferior.

Posteriormente, el extremo distal de cada esbozo experimenta apoptosis del tejido mesenquimático interdigital, lo cual determina que, a fines de la octava semana, la extremidad tenga los dedos separados, además de sus tres regiones características.

La remoción de la cresta apical produce detención del desarrollo, por el contrario, la presencia de una cresta apical adicional da como resultado la formación de una extremidad supernumeraria.

La cresta apical interactua con el mesoderma subyacente para promover el crecimiento de la extremidad. La cresta apical estimula el crecimiento del esbozo de miembro, pero su existencia está controlada por el mesoderma.

Para que la morfogénesis de las extremidades sea normal, cada célula del esbozo debe poseer información posicional correcta, que le permita saber cual es su ubicación dentro del esbozo y hacia qué tejido debe diferenciarse.

Esta organización espacial está en relación con 3 ejes: próximo-distal, antero-posterior y dorso-ventral

Eje próximo-distal = del hombro a la punta de los dedos

Eje antero-posterior = del dedo pulgar al dedo meñique

Eje dorso-ventral = del dorso a la palma de la mano

El **eje próximo-distal** o eje longitudinal de la extremidad, está determinado por la cresta apical a través de la expresión del FGF-8. Esta estimula la proliferación de la células mesodérmicas subyacentes llamadas **zona de progreso**, que está en continua multiplicación. Esto se hace a través de FGF.

Las células que primero abandonan la zona de progreso, formarán fémur o húmero y las últimas que la abandonan forman estructuras distales.

El **eje antero-posterior** se debe al efecto del mesoderma ubicado en la zona posterior del esbozo llamada **zona de actividad polarizante** (ZAP).

Aquí las células mesenquimáticas expresan una proteína llamada ***sonic hedgehog*** (*shh*) de modo en su presencia las células se diferenciarán hacia tejidos posteriores (4° y 5° dedos por ejemplo) mientras que en el borde anterior y por ausencia del *shh* se diferenciarán tejidos anteriores como el primer dedo.

Además, la ZAP a través del *shh*, mantiene la integridad de la cresta apical y en consecuencia el crecimiento longitudinal.

En ausencia de ZAP, la cresta involuciona y cuando se implanta ZAP en la zona anterior de otra yema, se forma un miembro supernumerario, otra cresta, que es imagen en espejo de la anterior.

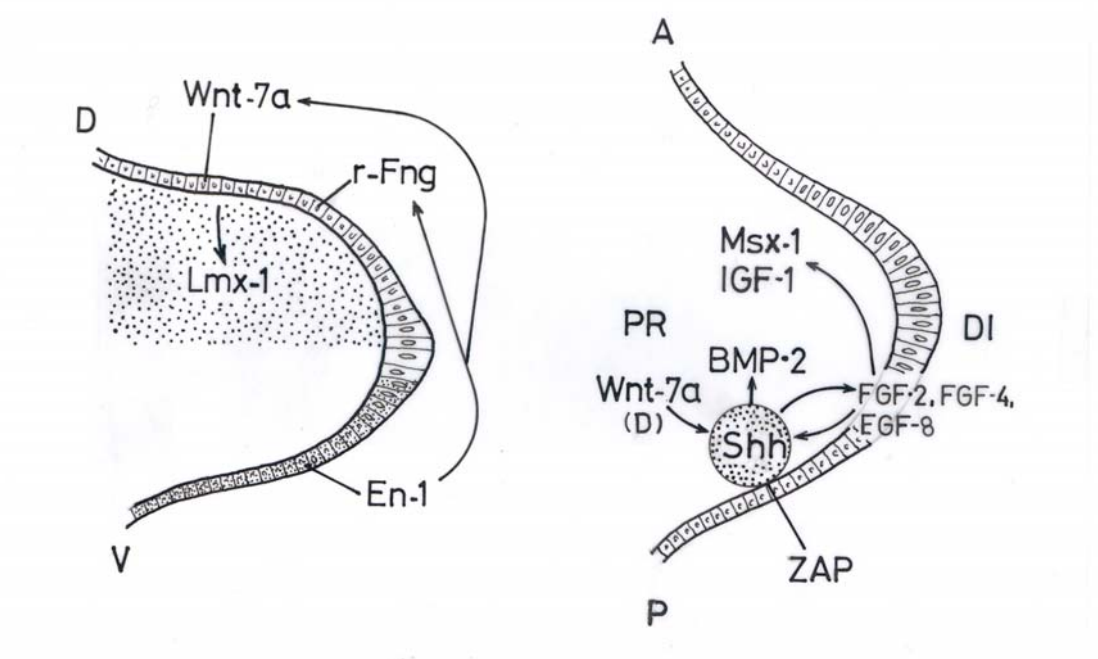


Fig 1 Eje dorso ventral y eje anteroposterior

El **eje dorso-ventral** está determinado por varios genes que se expresan en el ectoderma dorsal y ventral y determinan la diferenciación de estructuras dorsales y ventrales respectivamente.

Sólo para que se entienda el problema, se detallará la información. El ectoderma dorsal expresa *Wnt*-7a que induce expresión de *Lmx*-1 en el mesoderma dorsal subyacente.

El ectoderma ventral expresa *En*-1 que inhibe la expresión de *Wnt*-7a en la región ventral.

Wnt-7a es necesario para especificar el patrón dorsal. Donde no hay porque es inhibido se desarrollan estructuras ventrales como las almohadillas plantares en los animales o las palmas de mano y plantas de pie en el hombre.

Una vez establecido este mapa posicional se sucede la histogénesis. Los huesos, cartílagos, tejido conectivo, vasos sanguíneos, derivan del mesoderma lateral. El tejido muscular se forma a partir del mesoderma somítico.

Formación de los dedos.

La cresta apical que está en contacto con la zona interdigital, regresa, con lo cual disminuye el FGF y aumenta la BMP en el tejido mesenquimático de los rayos digitales iniciándose la apoptosis.

La BMP (proteína morfogenética de hueso), es un factor de crecimiento perteneciente a los TGF-β (factores de crecimento transformante β). Esta actúa junto con el ácido retinoico.

Los macrófagos remueven los restos apoptóticos.

Si se agrega FGF al mesénquima interdigital se inhibe la apoptosis, lo que da como resultado una alteración llamada **sindactilia** en la cual los dedos permanecen unidos como sucede en los patos. En estas aves no hay BMP.

Eje	**Centro de emisión de señales**	**Molécula**
Próximo-distal	cresta apical	FGF
Antero-posterior	ZAP	shh
Dorso-ventral	ectoderma dorsal ectoderma ventral	Wnt-7 En-1
Apoptosis	mesénquima interdigital	BMP

CAPITULO 8

Periodo Fetal

Dra. Mariana Rojas
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

Se inicia durante la novena semana post fecundación y se caracteriza por el crecimiento del cuerpo y por la maduración fisiológica de órganos y sistemas.

El crecimiento que es lento inicialmente (9-16 semanas de amenorrea) tiene por base la hiperplasia o multiplicación celular. A partir de las 16 semanas se inicia una fase de crecimiento rápido caracterizado fundamentalmente por hipertrofia (aumento de tamaño de las células) y también por aumento de la matriz extracelular.

La interferencia del crecimiento celular durante la fase de hiperplasia, puede traducirse en una falta de crecimiento permanente, cuya cuantía es proporcional a la duración del período de desnutrición. Mientras que una restricción tardía tiene como única consecuencia la aparición de células más pequeñas que recobran su tamaño normal al mejorar las condiciones ambientales.

El crecimiento fetal está regulado por genes localizados en el cromosoma 11, pero existen algunos factores de riesgo como hipertensión, obesidad, desnutrición y tabaquismo de la madre que modifican las medidas antropométricas.

La raza y origen étnico influyen también sobre el crecimiento. En estudios sobre crecimiento intrauterino realizados en Chile, se observó que la relación tronco–estatura indica una menor longitud de las extremidades inferiores. Esto explicaría la diferencia de estatura con otras etnias, pues se ha demostrado que el menor tamaño de las extremidades inferiores es una fuente determinante de las diferencias de estatura entre poblaciones (Montenegro y col, 1990).

Novena a décimo segunda semanas post fecundación

Es posible identificar por ecografía los rasgos de la cara. La cuál es ancha, de órbitas muy separadas, y pabellones auriculares de implantación baja. En la décima semana post fecundación se observan

espirales intestinales en el extremo proximal del cordón umbilical. Al término de ella, el intestino ha regresado al abdomen. Al final de las 12 semanas, los miembros superiores alcanzan la longitud relativa, pero los inferiores aún no se desarrollan bién.

Decimoséptima a vigésima semana post-fecundación

El feto aumenta su longitud craneo-nalgas hasta alrededor de 50mm. Los miembros inferiores alcanzan sus proporciones finales relativas. La piel se cubre de un material graso que se conoce como vernix casoso o unto sebáceo constituido por una combinación de secreción de las glándulas sebáceas de la piel y células epidérmicas muertas. Esta sustancia protege la piel fetal de lesiones que resultan de su exposición al líquido amniótico. Hacia las 20 semanas post fecundación el cuerpo de los fetos se recubre de un vello fino llamado lanugo que ayuda a conservar el vernix caseoso en la piel. Además aparecen las cejas y el cabello.

Durante las semanas 17 a 20 después de la fecundación se forma la grasa parda, sitio de producción de calor, en particular en recién nacidos. Este tejido adiposo especializado produce calor por oxidación de ácidos grasos. La grasa parda se encuentra en la base del cuello, atrás del esternón y en el área perirrenal.

Vigésima sexta a vigésima novena semana de vida embrionaria

Los pulmones y los capilares sanguíneos se desarrollaron lo suficiente para proporcionar un intercambio de gases adecuados. El sistema nervioso central ha madurado lo indispensable hasta la etapa en que puede dirigir movimientos respiratorios rítmicos y controlar la temperatura corporal. A las 26 semanas, se abren los ojos. Se puede observar las uñas de dedos de manos y pies y una gran cantidad de grasa subcutánea bajo la piel.

Trigésima quinta a trigésima octava semanas de vida embrionária.

El sistema nervioso ha madurado y puede llevar a cabo algunas funciones integrativas Hacia las 36 semanas, las circunferencias de cabeza y abdomen son casi iguales. Finalmente a las 38 semanas, la piel es rosada y las mamas sobresalen en ambos sexos de manera ligera, los testículos suelen encontrarse en el escroto.

Capítulo 9

Anexos Embrionarios

Drs. Mariana Rojas y Ángel Rodríguez
Lab. de Embriología Comparada,
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, ICBM
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

Los anexos embrionarios sirven al embrión para que él pueda realizar las funciones de nutrición, respiración, excreción, además de proporcionarle protección. Son los siguientes: amnios, saco vitelino, alantoides, corion y placenta.

1. AMNIOS

El amnios es un saco membranoso delgado y transparente, que se llena de líquido amniótico. El embrión suspendido en este medio esta protegido de la desecación, de los traumas mecánicos, de los cambios de temperatura y de adherencias que pueden deformarlo; así puede crecer libremente y moverse. El líquido amniótico es frecuentemente renovado y deglutido por el feto.

En la especie humana, el amnio se forma por cavitación, es decir, en el espesor del embrioblasto se forman unas cavidades que luego confluyen en una sola: ésta es la cavidad amniótica. Ella queda limitada por abajo, por el epiblasto u hoja superior del embrión bilaminar; por los lados y hacia arriba por los amnioblastos, que forman un epitelio plano monoestratificado.

El mesodermo extraembrionario que llenaba la cavidad del blastocisto se condensa sobre los anexos formándoles a todos ellos una hoja mesodérmica, de manera que el amnios queda constituído por los amnioblastos por dentro y mesoderma extraembrionario por fuera.

Aún cuando el origen embrionario del amnios es diferente entre la especie humana y la gran mayoría de los vertebrados, la morfología y la función es la misma. El amnios, comienza a crecer y a llenarse de líquido, el cual es elaborado por los amnioblastos, transudación de la sangre materna a través de las membranas y

aportes fetales tales como orina y secreciones traqueobronquiales. Existe un equilibrio entre la producción y eliminación del líquido amniótico; si eso se llega a descompensar se produce un polihidramnios (aumento al doble o más de la cantidad de líquido) o un oligohidramnios (disminución a la mitad del líquido) con graves consecuencias para el desarrollo fetal.

El hecho que el feto se desarrolle en un medio acuático le permite crecer dentro de un ambiente con una presión hidrostática uniforme, de modo que no se producen crecimientos desiguales ni maceración de zonas embrionarias por la presión que ejercerían los tejidos si estuvieran en contacto con el embrión. Además, ese medio líquido le permite al feto modificar su forma, cambiar de posición y amortiguar golpes. Durante el parto, la membrana corioamniótica forma una protuberancia que actúa como cuña hidrostática provocando la dilatación del cuello uterino.

Figura 1 Feto bovino en amnios que es un saco transparente.

2. SACO VITELINO

Tiene gran importancia nutricia en las aves. Aunque en los mamíferos, el saco vitelino no contiene vitelo, se forma exactamente igual que si lo hubiera (Figura 3).

En general, en todas las especies de vertebrados, el blastoquiste presenta en la porción inferior del embrioblasto una capa de células cúbicas que constituirán el hipoblasto del embrión bilaminar. A su vez, esa misma capa forma el techo del saco vitelino "primario", las paredes laterales y el piso de él están constituídas por una fina membrana de células aplanadas de origen mesodérmico extraembrionario.

Al condensarse el mesoderma extraembrionario sobre el trofoblasto también lo hace sobre el endoderma del saco vitelino, quedando constituído así el saco vitelino secundario o definitivo, el cual está enteramente rodeado de endoderma por dentro y mesoderma por fuera; a este último se le denomina esplacnopleura

El saco vitelino así constituido es bastante grande en etapas precoces del desarrollo, aunque él no aporte material nutritivo. Con posterioridad, cuando el embrión comienza a plegar sus bordes para formar el cuerpo y separarse de sus anexos toma un aspecto piriforme en la porción ventral del embrión. Finalmente una porción de él forma el intestino primitivo al que queda unido por un delgado pedículo, persistiendo en forma muy rudimentaria dentro del pedículo de fijación que después será cordón umbilical. La gran importancia del saco vitelino en el desarrollo radica en la formación de los primeros vasos sanguíneos y la primera sangre.

En el mesoderma esplácnico, que rodea el saco vitelino, aparecen unos acúmulos celulares; los islotes vasculares o hemangioblásticos, los cuales diferencian dos tipos de células. Las células de la periferia forman un epitelio plano monoestratificado, el primitivo endotelio de los vasos; y otro grupo de células que queda en el interior se diferencian en elementos celulares libres de aspecto redondeado: son los hemocitoblastos o células sanguíneas primitivas.

Figura 3. Feto humano de la octava semana de gestación.

Cuando se ha establecido la placenta definitiva, el saco vitelino regresa para quedar sólo como restos dentro del cordón umbilical. Otra función muy importante que cumple el saco vitelino es alojar a las células germinales primordiales durante el período de desarrollo de la gónada. Ellos se ubican entre la hoja esplánica y la endodérmica desde donde migrarán a través del mesenterio dorsal para alcanzar su ubicación definitiva de la gónada.

3. ALANTOIDES

Es un divertículo de origen endodérmico que se desarrolla como evaginación de la porción caudal del saco vitelino. Crece en el espesor del pedículo de fijación. Por lo descrito anteriormente se puede ver que el alantoides está constituido por una hoja interna de epitelio plano monoestratificado de origen endodérmico y una capa de mesoderma esplácnico a su alrededor.

En una etapa precoz del desarrollo, en el mesoderma esplácnico se comienzan a diferenciar vasos sanguíneos, los cuales se unen para formar dos grandes arterias y dos venas, estos vasos

se extienden por un lado hacia el corion en cuyo mesoderma se distribuyen formando la red sanguínea coriónica y, por otro lado, se une a los vasos intraembrionarios. Los vasos alantoidales van adquiriendo gran desarrollo dentro del pedículo de fijación y pasan a formar los vasos umbilicales.

Entretanto el endoderma alantoidal va involucionando a medida que sus vasos van creciendo para poner en comunicación la circulación intraembrionaria con la extraembrionaria.. Por esta razón se considera que la placenta de los mamíferos es de tipo corioalantoidal.

Una vez que se forman los pliegues somatógenos, entre ellos el caudal, el alantoides es arrastrado hacia la porción ventral del embrión quedando incorporado al intestino posterior donde pasa a formar parte de la cloaca. Finalmente, contribuye a formar parte de la vejiga y en el momento del nacimiento se transforma en su ligamento suspensorio: el uraco.

4. CORION

El corion es el anexo embrionario más externo del embrión y está formado por el trofoblasto y mesoderma extraembrionario somático. Es decir se forma a partir del trofoblasto. En el corion, se desarrollan una serie de eminencias llamadas vellosidades coriales. Estas vellosidades son las que contactan con los tejidos maternos.

En la especie humana, el trofoblasto prolifera, primero en la porción que queda por sobre el embrioblasto y luego a todos sus alrededores. En algunas especies las vellosidades coriales se distribuyen uniformemente en todo el corión, mientras que en otras se distribuye en forma localizada.

En la especie humana, el trofoblasto se diferencia en dos partes que son: sinciciotrofoblasto y citotrofoblasto (Fig.5). El sinciciotrofoblasto tiene un poder histolítico muy grande (gracias a enzimas tales como colagenasas, estromalísina y gelatinasa). pues como sabemos, él es quien destruye la mucosa uterina durante el período de implantación. Además elabora hormonas como la gonadotrofina coriónica. El citotrofoblasto, en cambio, es una capa de células de limites claros que tiene la capacidad de proliferar

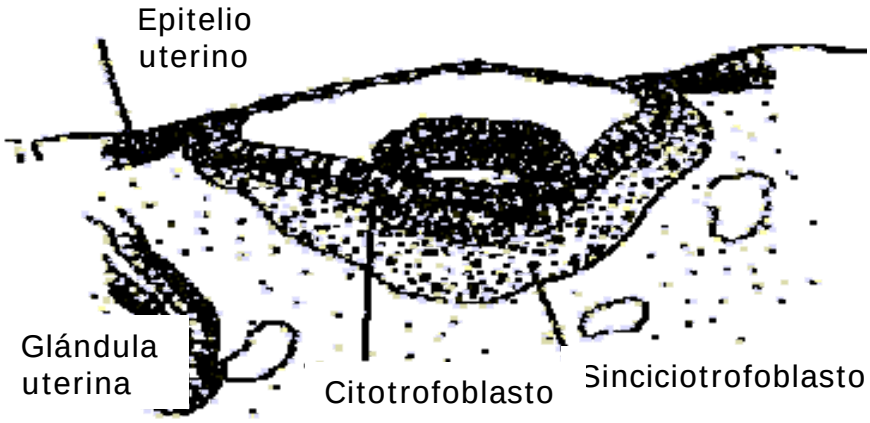


Figura 5: Formación inicial del corion

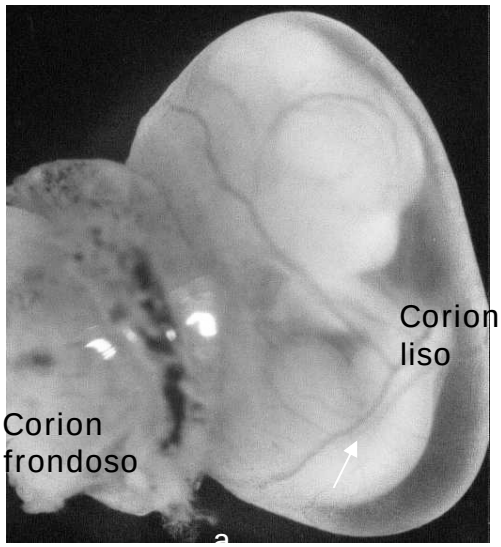


Figura 6 a: Corion Liso y Corion frondoso en un embrión de ratón.

El sistema circulatorio del corion se pone en comunicación con los vasos intraembrionarios a través de los vasos que se están desarrollando en el pedículo de fijación, los cuales provienen del alantoides.

En una etapa precoz del desarrollo, las vellosidades se forman alrededor de todo el corion, aunque siempre están más desarrolladas frente al embrioblasto y menos desarrolladas en el resto del trofoblasto. A este corion poblado de vellosidades se les denomina corion frondoso (Figura 6). Posteriormente, la diferencia

de concentración de vellosidades entre las dos zonas se hace más notoria hasta llegar a constituir la placenta frente al polo embrionario y el corion liso en el resto del trofoblasto.

Muy precozmente, el corion adquiere una función hormonal, pues comienza a producir las gonadotrofinas coriónicas que controlan, junto con las hormonas hipofisiarias, el mantenimiento del cuerpo lúteo, el cual produce progesterona que mantiene la mucosa uterina engrosada.

Capítulo 10

PLACENTA

Dra. Cleofina Bosco
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo
Facultad de Medicina, ICBM
Universidad de Chile.

1. INTRODUCCION

La placenta es un órgano transitorio, formado por tejidos de origen embrionario y materno, el corion frondoso y la decidua basal respectivamente Es por tanto un órgano en el que la mitad del material genético es de origen paterno, constituyendo esto uno de los grandes enigmas de la inmunología, lo que ha sido expresado en la fiase: *"el feto, un injerto aceptado por la madre".*

De su óptima morfogénesis y funcionamiento dependerá, en gran parte, el éxito de lograr una gestación de término y el nacimiento de un individuo bien desarrollado.

Durante el período gestacional, la placenta realiza para el feto, las funciones de pulmón, intestinos, riñón, hígado, glándulas endocrinas y defensa inmunológica. Aun cuando estas funciones son preponderantes, los anexos embrionarios también contribuyen con el óptimo desarrollo del embrión

Al término del embarazo, la placenta es expulsada, alrededor de 15 a 30 minutos después del parto, fenómeno denominado ***alumbramiento.***

La placenta normal es de forma discoidal, con el cordón umbilical inserto en una de sus caras, con inserción central por lo general, denominándose placenta en raqueta cuando la inserción es lateral. Su diámetro promedio es de 18 cm, su espesor de 2 a 3 cm y su peso promedio de 550 gramos (figura 7. 1).

La cara de este órgano ligada a la mucosa uterina se denomina cara materna y está constituida por varios lóbulos o cotiledones La cara opuesta lleva inserto el cordón umbilical y se denomina cara fetal, es la que contacta con el líquido amniótico y por tanto esta cubierta por el amnios. Entre ambas caras se encuentra el corion frondoso, sumergido en la cámara hemática o espacio iiitervelloso. El corión frondoso emerge de la cara fetal (figura 7.2)

2. CARA FETAL DE LA PLACENTA.

La cara fetal de la placenta está constituida por la placa corial y el corión frondoso. Externamente está cubierta por el amnios, bajo el cual se encuentra el mesoderma extraembrionario (somatopleura) y por último el trofoblasto que limita con la sangre materna. Por el mesoderma extraembrionario circulan vasos sanguíneos fetales, los vasos umbilicales, los que se distribuyen radialmente en la placa corial. De estos vasos emergen ramas vasculares perpendiculares, las que constituyen los ejes de los troncos vellositarios de primer orden, los que profundizan y se ramifican hacia cámara hemática, originando de esta forma las vellosidades de segundo orden. Estas ultimas continúan ramificándose, dando origen a las vellosidades de tercer orden o vellosidades libres, lugar donde se realiza el intercambio metabólico madre/feto y viceversa.

Después de las 12 semanas de gestación, algunas de las vellosidades libres crece lo suficiente como para alcanzar la decidua basal e insertarse en ella, originando asi las vellosidades de anclaje (figura 7.2).

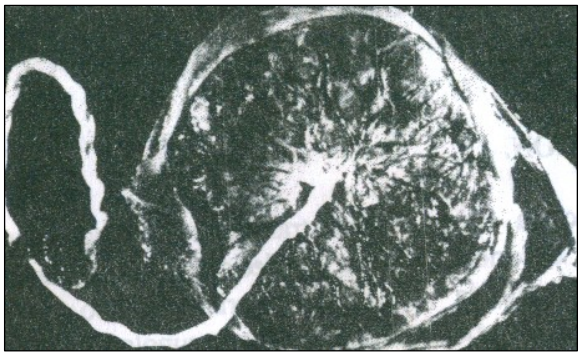


Figura 7-1. Placenta humana de término, vista por su cara fetal-

3. CARA MATERNA DE LA PLACENTA

La cara materna de la placenta está constituida por la decidua basal, el trofoblasto extravellositario y la matriz extracelular secretada por éste (concha citotrofoblástica), lo que en conjunto se denomina la **placa basal** A partir del cuarto mes de gestación, se puede observar la placa basal proyectada hacia cámara hemática, originando los septos o tabiques intercotiledonarios

4. EL ÚTERO DURANTE EL EMBARAZO.

El feto se encuentra en el interior del útero y esta inmerso en el líquido amniótico Durante todo el período gestacional estará rodeado por el amnios, el corion (liso y frondoso) y la decidua (parietal y basal).

El amnios es la capa más interna y forma la pared de la cavidad amniótica.

El corion está constituido por la asociación de la somatopleura, el citotrofoblasto y el sinciciotrofoblasto. Esta capa forma el **saco coriónico**, cuya pared presenta dos sectores : el corion frondoso y el corion liso (figuras 7.3,7.4,7.5y7.6)

El corion frondoso está constituido por las vellosidades coriónicas ramificadas, las que ocupan un tercio del total del área de la cavidad del saco coriónico.

El corion liso presenta vellosidades poco ramificadas y compone el resto del saco coriónico. La cara interna del corion se asocia con el amnios, constituyendo la **membrana amnio- coriónica.** La cara extema, se asocia a la decidua capsular y parietal fusionadas

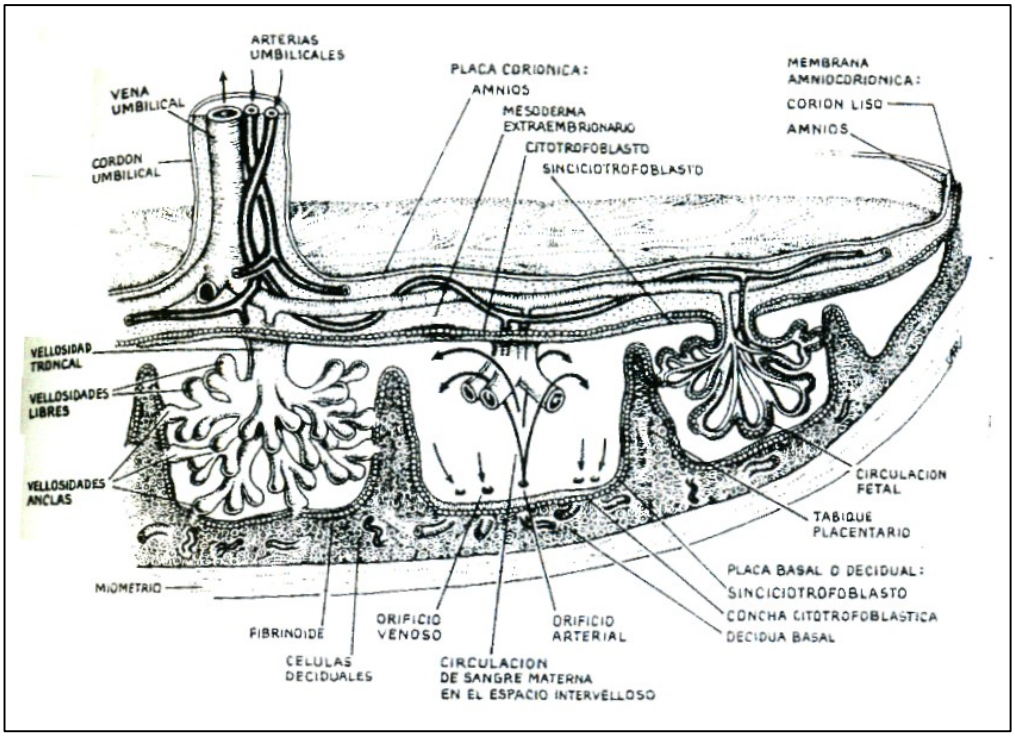


Figura 7.2. Esquema que ilustra las distintas estructuras que componen la placenta.

Decidua

La decidua corresponde al endometrio modificado por la presencia del embrión. Presenta tres zonas: decidua basal, decidua capsular y decidua parietal (figuras 7.3, 7.4, 7.5 y 7.6).

Después de la semana catorce de la gestación, es posible distinguir solamente la decidua basal y la decidua parietal, asociada la primera al corion frondoso y la segunda al corion liso. La decidua capsular se ha fusionado con la decidua parietal, producto del aumento de volumen del saco coriónico.

Los cambios histológicos que experimenta el endometrio ante la presencia del embrión Se denomina reacción decidual y éstos se resumen en los siguientes puntos:

Glándulas de lumen tortuoso por acumulación de secreción,
Estroma de aspecto edematoso y fibroblastos que han tomado una forma ovoídea,
Células epiteliales con gran acumulación de lípidos y glucógeno,
Presencia de gran cantidad de vasos sanguíneos.

La reacción decidual ocurre en todo el endometrio, a excepción del canal cervical. Este último está cubierto sólo por la membrana amnio-coriónica y aislado del exterior por un tapón mucoso. Al produciese el parto, el feto sale por el canal cervical, previa expulsión del tapón mucoso y ruptura de la membrana amnio-conómca (figura 7.7)

Al producirse el parto, el feto sale por el canal cervical , previa expulsión del tapón mucoso y ruptura de la membrana amniocoriónica (figura 7.7)

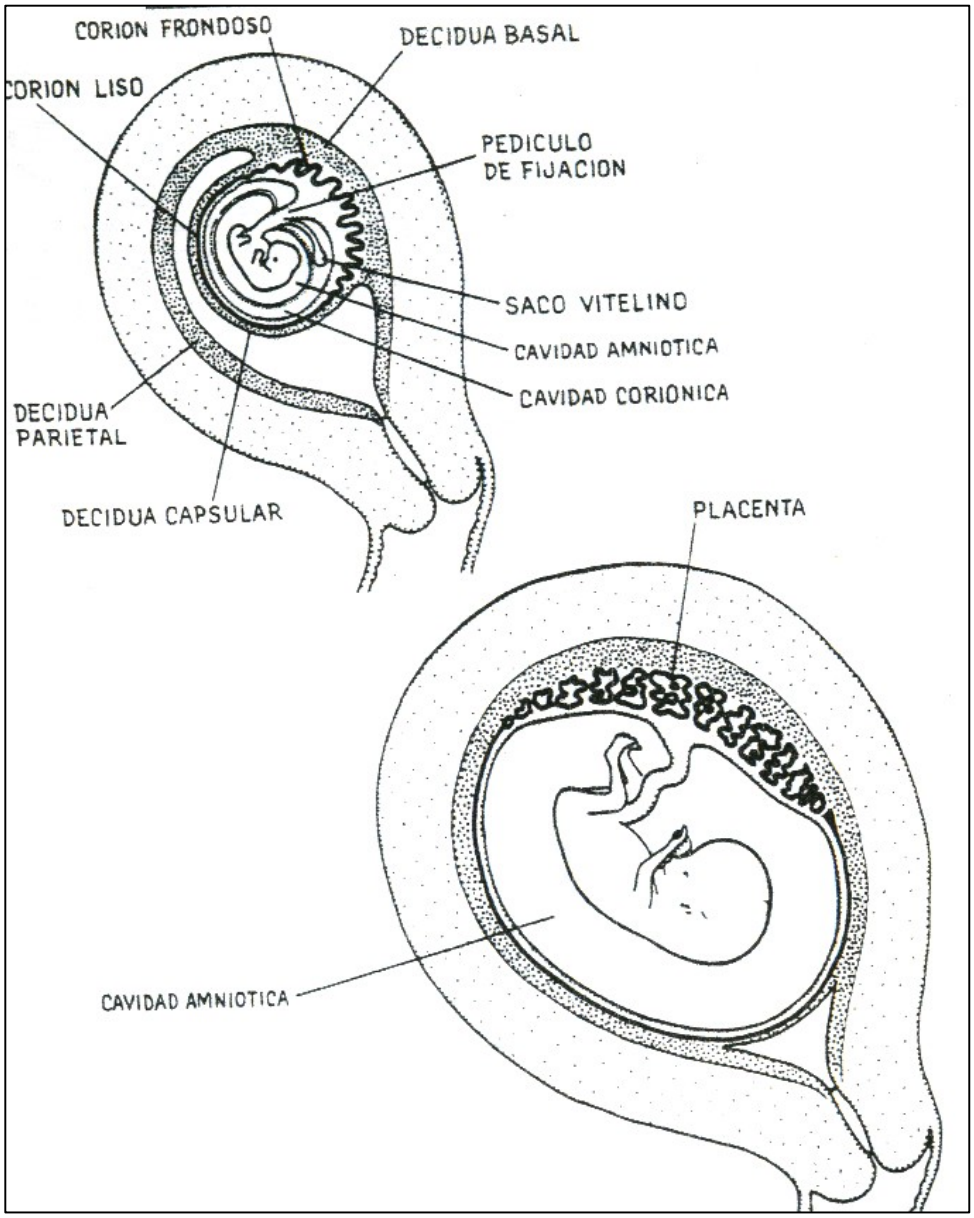


Figura 7.3. Cortes sagitales de útero grávido. A. 8 semanas de gestación. La decidua capsular que cubre al corion liso todavía no contacta con la decidua parietal. El amnios está aún separado del corion liso por la cavidad coriónica.. B. 12 semanas de gestación. La decidua capsular ha establecido contacto con la decidua parietal. Pronto ambas se fusionarán quedando la cavidad amniótica como única cavidad.

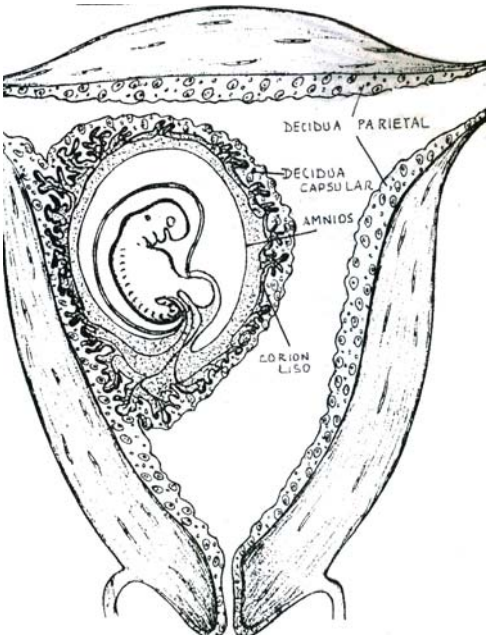


Figura 7.4 Embrión somítico de 28 a 30 días de gestación.

Figura 7.5 Embrión de cinco semanas de gestación

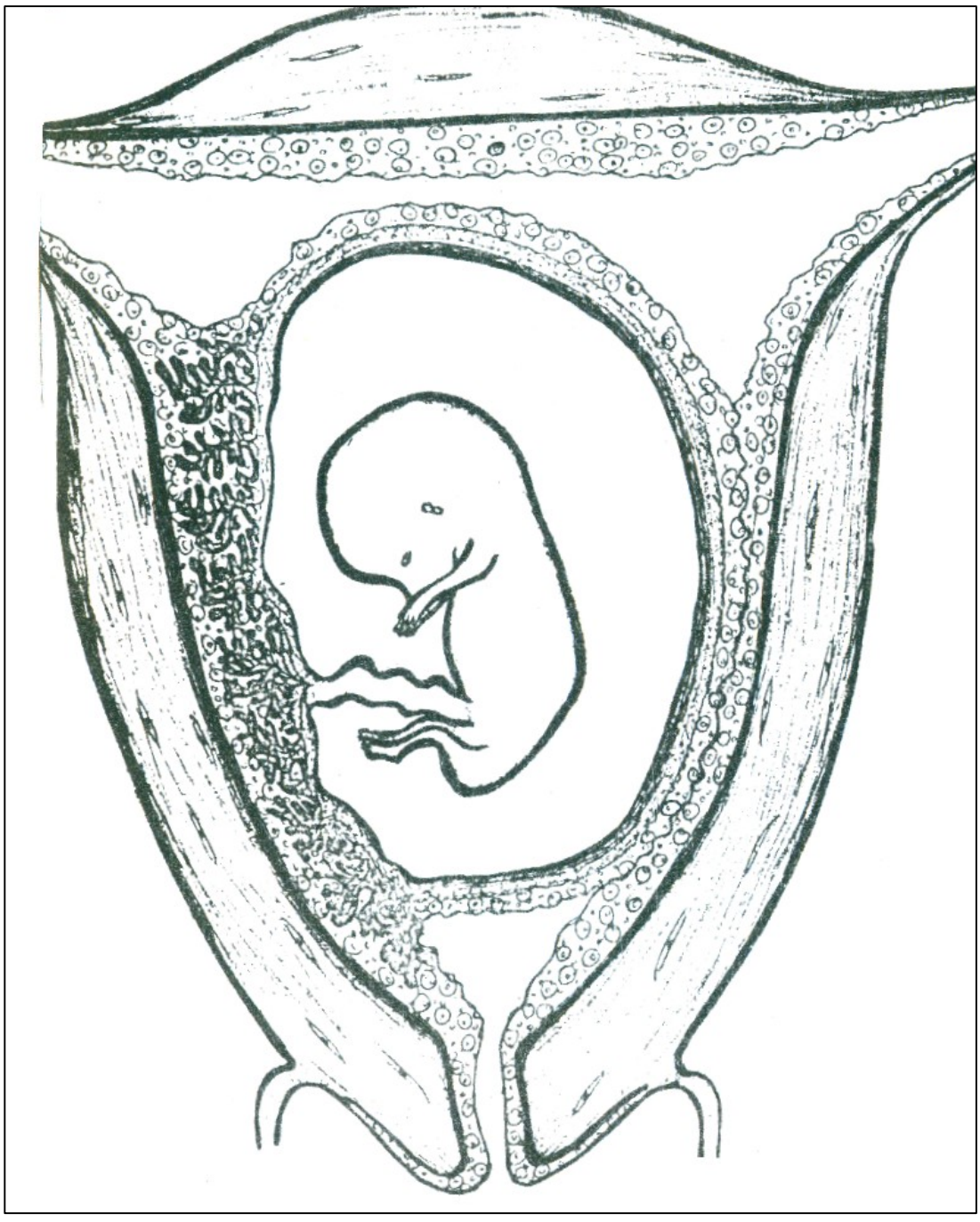


Figura 7.8. Feto de ocho semanas de gestación

5. CIRCULACIÓN FETAL.

La sangre fetal, con alta concentración de dióxido de carbono y de otros desechos metabólicos, es transportada a la placenta para ser purificada. Llega a este órgano a través de las arterias umbilicales, las que se ramifican en arterias menores en la membrana amnio-coriómca y forman las arterias de los troncos vellositarios. Estas últimas se capilarizan en las vellosidades coriónicas libres o vellosidades de interrcambio. En éstas últimas se realiza ei intercambio metabólico madre-feto y viceversa, a través de la denominada **barrera placentana**. Posteriormente los capilares se continúan con las venas vellositarias, las que confluyen a la vena umbilical, volviendo esta última al feto a través del cordón umbilical (figura 7.2).

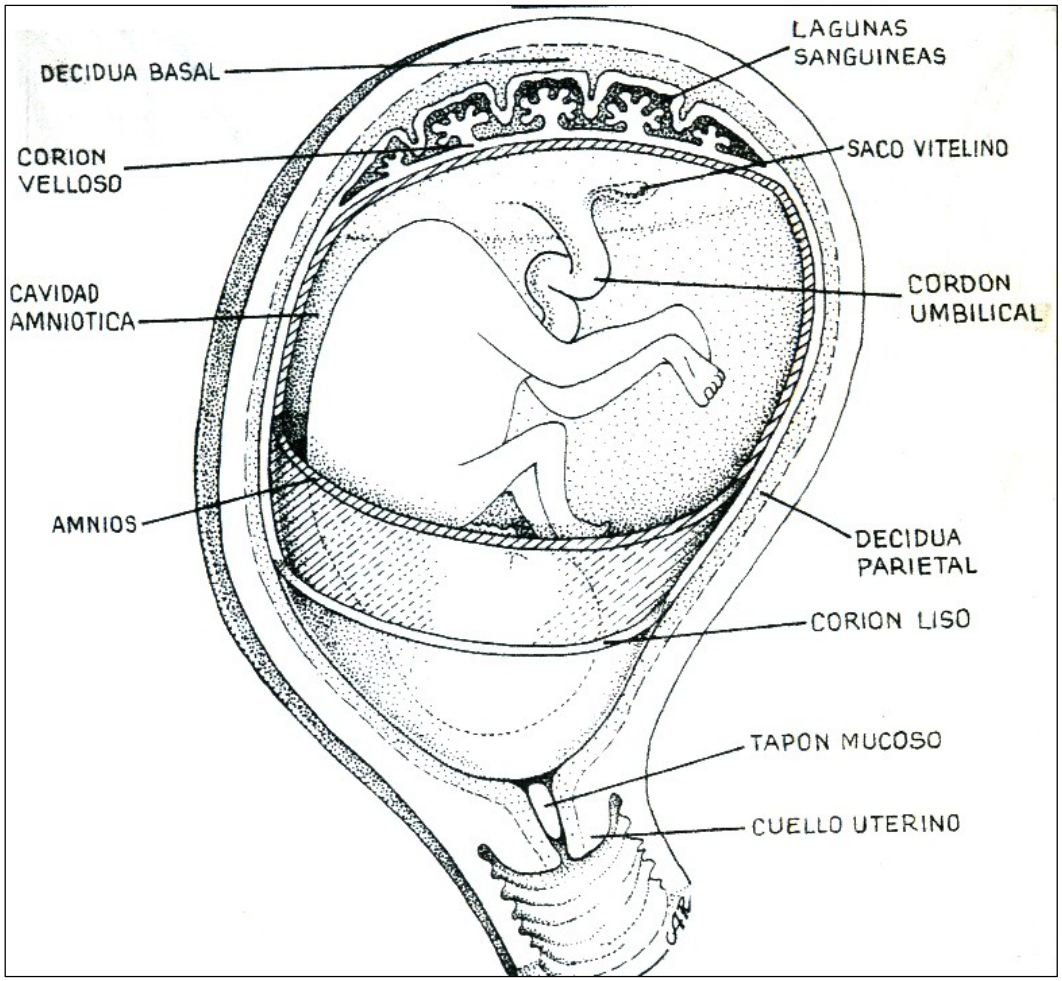


Figura 7.7. Esquema que ilustra las diostintas capas que rodean al feto durante el embarazo.

6.- CIRCULACIÓN MATERNA.

La sangre materna oxigenada y con metabolitos llega a la cámara hemática por medio de las arterias espiraladas del endometrio. La concha citotrofoblástica, que cubre la decidua basal, es perforada por estas arterias.

La sangre penetra en la cámara hemática en forma intermitente y choca con la zona interna de la membrana amnio-coriónica. Al rebotar, se desliza suavemente por sobre las vellosidades del corion frondoso, facilitando así el intercambio de metabolitos a través de la barrera placentaria. La sangre materna abandona la cámara hemática por los orificios venosos existentes en la concha citotrofoblástica, ingresando de esta forma en las venas endometriales y abandonando el útero por las venas uterinas.

De acuerdo a lo descrito, podemos concluir que la sangre materna abandona por unos instantes su propio sistema circulatorio e ingresa a una cámara limitada por tejido exclusivamente embrionario, sin producirse con ello problemas de coagulación, podemos entonces postular que la cámara hemática cumple el rol de una extensa anastomosis arterio-venosa (figura 7.2).

7. MORFOGÉNESIS.

Entre los días 6 y 7 de la gestación, el trofoblasto del blastoquiste se fija al epitelio endometrial, iniciándose así la Implantación, etapa en la que existe la mayor probabilifdad de que el embarazo no llegue a término. La implantación puede ocurrir en cualquier sector de la mucosa uterina, aunque habitualmente se realiza en el tercio superior de la pared dorsal del útero, figura 7.8. En esta figura es posible observar que en ocasiones la implantación puede realizarse cercana al cuello uterino, lo que se denomina placenta previa y requiere de una cesárea programada.

A. Período lacunar de la placenta.

En la implantación, el trofoblasto diferencia dos tipos celulares, l sinciciotrofoblasto y el citotrofoblasto. El sinciciotrofoblasto en esta etapa tiene una acción lítica sobre la mucosa uterina, lo que permite la penetración del blastoquiste. De esta forma se degradan la matriz extracelular de la zona, las glándulas y los vasos sanguíneos presentes en ésta, formándose asi lagunas con sangre materna extravasada y restos

titulares y glandulares. Las lagunas se van interconectando y los productos en ellas existentes difundirán hacia el embrión para nutrirlo. Esta etapa abarca los días 6 al 13 de la gestación (figura 7.9).

B. Período vellositario de la placenta.

A partir del día 14 de la gestación, el citotrofoblasto, capa celular ubicada bajo el sinciciotrofoblsto, es la célula que genera a este último por diferenciación celular. Este citotrofoblasto comienza a experimentar activas mitosis, generando de esta forma cordones celulares que se orientan hacia el sinciciotrofoblasto, pasando a formar las vellosidades primarias.(figuras 7.10 y 7.11 A). El mesodermo extraembrionario de la somatopleura, vecino a estas vellosidades primarias, las invade el día 18 de la gestación, formándose así las vellosidades secundarias (Figuras 7-10 y 7-11 B).

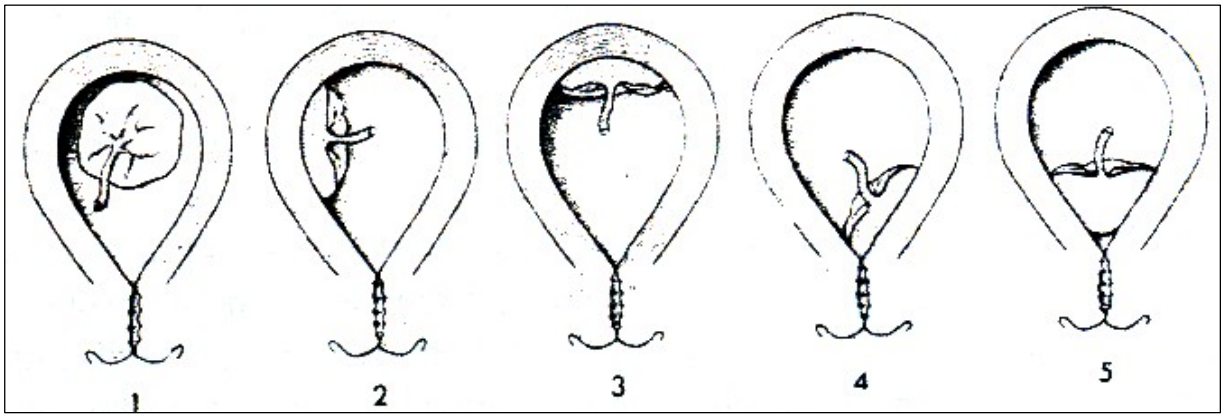


Figura 7.8. Esquemas que muestran las diferentes posiciones de la placenta: 1. paredes anterior o posterior. 2. pared lateral. 3. fondo. 4 y 5. placenta previa.

A continuación, en el mesoderma extraembrionario de las vellosidades secundarias, comienzan a formarse los primeros vasos sanguíneos, día 21, constituyéndose de esta forma las vellosidades terciarias. (figuras 7.10 y 7.11 C).

Como las vellosidades terciarias están conformadas por los constituyentes del corion, son también denominadas vellosidades coriónicas. Los capilares sanguíneos de las vellosidades terciarias, forman parte de un

sistema cardiovascular primitivo, que se ha generado en todo el mesoderma, tanto intraembrionario como extraembrionario.

El sistema circulatorio del corion se pone en comunicación con los vasos sanguíneos intraembrionarios de la zona del pedículo de fijación, denominados vasos umbilicales, los que a su vez provinieron del alantoides. Este sistema circulatorio es funcional a partir del día 23 de la gestación.

Las vellosidades coriónicas se forman alrededor de todo el saco coriónico, pero sólo se desarrollan en forma arborizada en la zona de implantación, constituyendo de esta forma el corion frondoso. El resto, constituye el corion liso (figura 7.3).

Como se dijo al principio, después de la semana 12 de gestación, algunas vellosidades del corion frondoso crecen lo suficiente como para acercarse a la zona de la decidua basal y contactarla., formando asi las vellosidades de anclaje.

En ese momento comienza a producirse un fenómeno muy particular, que tiene relación con que el citotrofoblasto de esa zona no diferencia a sinciciotrofoblasto, sino que experimenta numerosas mitosis y expresa nuevas moléculas de adhesión, lo que le permite transformarse en una célula con capacidad de movimiento, invadiendo de esta forma la zona de la decidua, donde reemplaza el endotelio de las arterias espiralazas y su capa muscular media. En este particular comportamiento pasa a denominarse trofoblasto extravellositario (TEV), y es el responsable de aumentar el diámetro y la flexibilidad de las arterias espiraladas. Esto último favorece el aumento del volúmen sanguíneo materno que ingresa a cámara hemática. El TEV secreta matriz extracelular y origina la concha citotrofoblástica (figura 7.2).

Por otro lado, a partir del cuarto mes, en la zona de la decidua basal que limita la cámara hemática, se produce un depósito de material fibrinoide qu constituye la membrana de Nitabuch. El período vellositario de la placenta, abarca desde los días 14 al 50 de la gestación.

Como se ha descrito, las vellosidades del corion frondoso se mueven libremente en forma de péndulo la cámara hemática constituyendo las vellosidades libres o de intercambio o pueden estar ancladas a la decidua basal formando las vellosidades anclas.

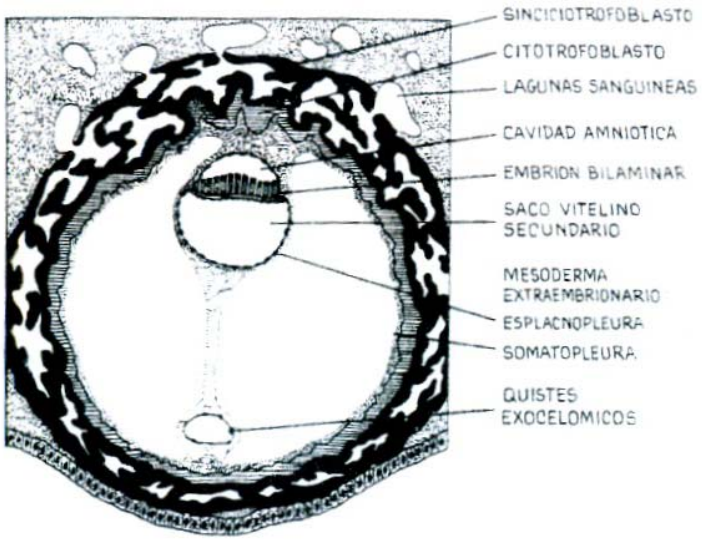


Figura 7.9. Blastocisto humano de 13 días. Las lagunas trofoblásticas están conectadas con los vasos sanguíneos del endometrio

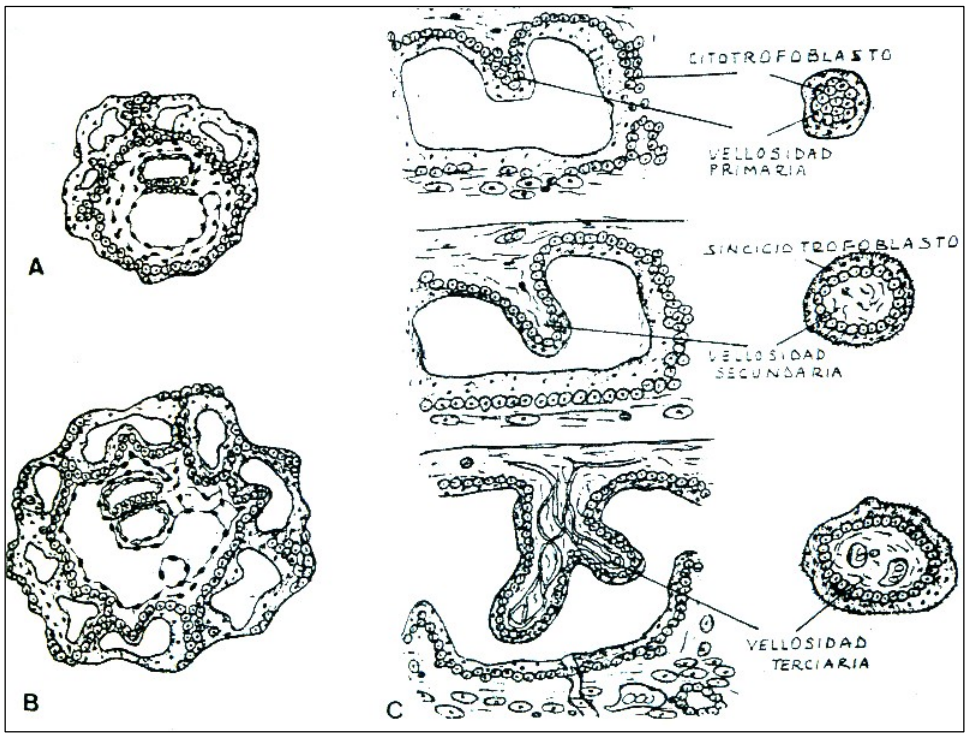


Figura 7-10. Formación de las vellosidades coriónicas primarias secundarias y terciarias

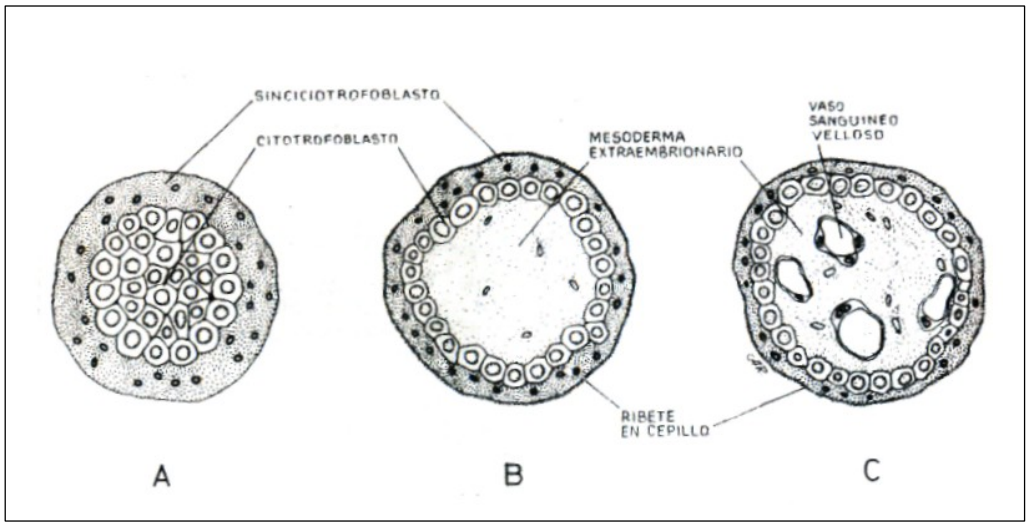


Figura 7-11. Esquemas que ilustran el desarrollo de una vellosidad coriónica. Cortes transversales de A) vellosidad primaria. B. Vellosidad secundaria. C. Vellosidad terciaria.

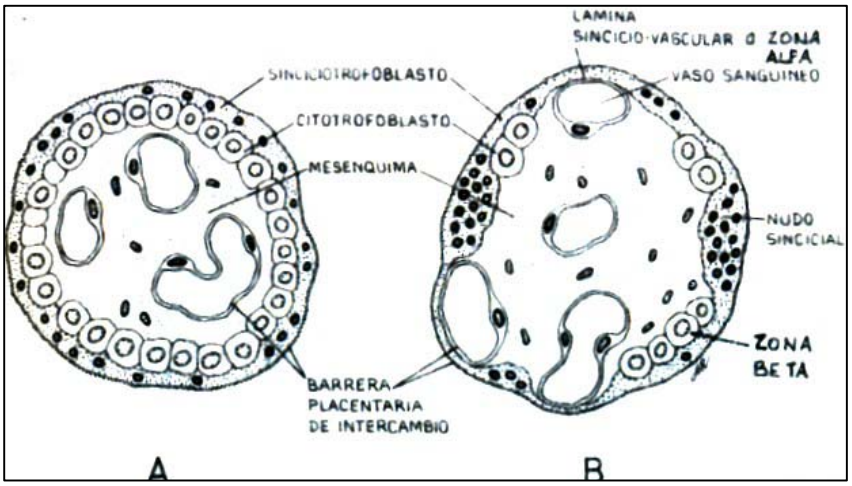
C. Período cotiledonario de la placenta.

A partir del cuarto mes, la cámara hemática queda dividida incompletamente por tabiques de la decidua basal. Estos tabiques forman 10 a 40 cotiledones y establecen el período cotiledonario de la placenta.

La cámara hemática queda completamente tapizada por sinciciotrofoblasto, al igual que las vellosidades libres y de anclaje, por lo tanto, el sinciciotrofoblasto es el único tejido embrionario que está en contacto con la sangre materna (figura 7.2).

8. BARRERA PLACENTARIA

Para que una substancia pase desde la sangre materna a la sangre fetal, o a la inversa, debe atravesar la barrera placentaria ubicada en las vellosidades libres. En los primeros meses de la gestación, esta barrera está constituida por : (figura 7.12 A y 7.13) A. sinciciotrofoblasto., B. citotrofoblasto C. membrana basal del trofoblasto D. mesoderma extraembrionario (tejido conectivo laxo) E. membrana basal del endotelio fetal. F. endotelio del capilar fetal.



A partir del cuarto mes esta barrera se adelgaza para facilitar el traspaso de metabolitos, debido a lo cual se observa en las vellosidades coriónicas lo siguiente :

A. aumento del número de capilares B. cese de las mitosis del citotrofoblasto y diferención a sincicio. C. disminución de las zonas beta Estas son zonas de la barrera placentaria en las que hay presencia de citotrofoblasto y de sinciciotrofoblasto Son zonas importantes en la regulación paracrina de la síntesis de hormonal de la placenta. D. adelgazamiento del sinciciotrofoblasto en algunas zonas, como consecuencia del agrupamiento de sus núcleos para formar los nodos sinciciates, los que a veces se desprenden a la cámara hemática. E. acercamiento de los capilares fetales dilatados al sinciciotrofoblasto adelgazado, lo que constituye la formación de zonas alfa o membranas sinciciovasculares. Estas zonas de la barrera no presenta citotrofoblasto. Y son las zonas de máximo intercambio. metabólico madre/feto y viceversa.

Los cambios estructurales descritos facilitan el intercambio metabólico en la barrera placentaria y en la medida que la gestación avanza, favorece el aumento de peso del feto para sus últimos períodos intrauterinos.

Para aumentar la superficie de absorción el sinciciotrofoblasto presenta microvellosidades en el ápice celular. (figura 7 15), estructuras presentes también en las células epiteliales del intestino delgado. Estas microvellosidades están bañadas por un glicocaliz constituído por enzimas y GAG.

En la gestación avanzada, los capilares fetales de la barrera placentaria (capilares continuos) se observan dilatados, los pericitos desaparecen de las zonas alfa, y las membranas básales tanto de éstos capilares como del trofoblasto, se engruesan por depósito de colágeno IV. A su vezaumenta el depósito de material fibrinoide en las vellosidades coriónicas y de colágeno tipo I en el tejido conjuntivo que las estructura. Todo lo anterior se resume en el término ***envejecimiento del órgano***. Esto último es de importancia diagnóstica, pues permite informar, en biopsias placentanas, el grado de madurez del órgano.

9. INTERCAMBIO METABÓLICO EN LA PLACENTA.

En el transporte de metabolitos a través de la barrera placentaria, son importantes los siguientes parámetros: A. peso molecular de la substancia. B. solubilidad lipidica o hidrofílica. C. grado de ionización. Los lípidos y las substancias liposolubles son muy difusibles a través de la barrera placentaria, por lo tanto, su pasaje está limitado sólo por la magnitud del flujo materno

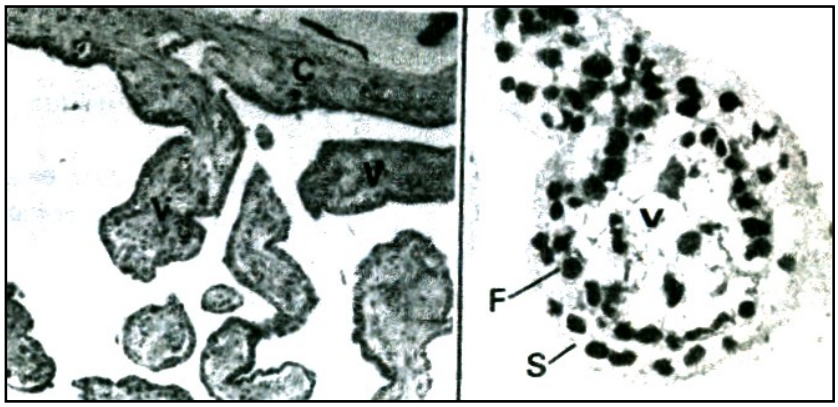


Figura 7.13. Placenta del primer trimestre de gestación. Se observa el corion frondoso ©, vellosidades coriónicas libres (V), citotrofoblasto (F) y sinciciotrofoblasto (S).

Las sustancias hidrosolubles son poco fifusibles, por lo cuál su pasaje se realiza por los siguientes mecanismos. A) pinocitosis. B). difusión facilitada por moléculas transportadoras, C) transporte activo.

10. INMUNOLOGÍA.

La barrera placentaria permite el paso de algunos anticuerpos, lo que se realiza por procesos de pinocitosis, por ejemplo el transporte de inmunoglobulinas (IgG). Estas inmunoglobulinas confieren inmunidad al feto en sus primeros meses de vida, posteriormente el niño comienza a formar sus

propios anticuerpos, ya sea por efecto de la administración de vacunas o por contagio de enfermedades.

A su vez, el TEV de la concha citotrofoblástica expone antígenos de superficie de origen paterno. La sangre materna está en contacto con estos antígenos (Ag) y los linfocitos B matemos producen anticuerpos (Ac) contra ellos. De esta forma se produce una reacción Ag-Ac, lo que da por resultado el ocultaimiento de los antigenos paternos y la aceptación del feto como un injerto en la madre.

En aquellos casos de Ag de superficie paternos semejantes a los matemos, no habrá producción de Ac maternos contra los Ag paternos y podrán producirse algunos casos de abortos espontáneos.

El fenómeno descrito representa todo lo opuesto al comportamiento que nuestro organismo presenta frente a injertos o transplantes de órganos.

Es importante recordar que durante el parto pueden producirse rupturas de vellosidades coriónicas y, por lo tanto, puede originarse mezcla de sangre fetal con sangre materna. Como consecuencia de esto, en el período post-parto la madre producirá anticuerpos anti Rh paternos (sensibilización materna). En el próximo embarazo, estos Ac podrán atravesar la placenta en un período precoz de la gestación y destruirán glóbulos rojos fetales, lo que podrá provocar un aborto temprano Por el contrario, si estos Ac atraviesan la placenta en un período de gestación más avanzada, la destrucción de glóbulos rojos fetales se evidenciara por la ictericia post-nacimiento del niño.

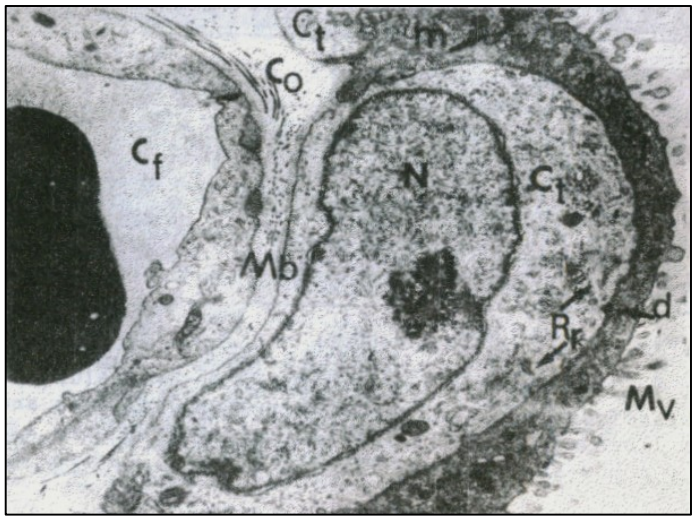


Figura 7.15. Barrera placentaria en placenta normal de término, vista con microscopio electrónico, St. sinciciotrofoblasto/ MV, microvellosidades; d, desmosomas/ Ct, citotrofoblasto/ m, mitocondrias; Rr, retículo endoplásmico rugoso, Co, colágeno/ Mb, membrana basal; Cf, capilar fetal; N, núcleo del citotrofoblasto. 12.000 X.

11. FUNCIÓN ENDOCRINA DE LA PLACENTA.

El trofoblasto sintetiza hormonas destinadas a actuar tanto a nivel fetal como materno Estas hormonas son, entre otras, del tipo de las originadas en hipotalámo, hipófisis y las gónadas.

La progesterona es una de las hormonas producidas por la placenta. Su unción es mantener la implantación, disminuir la acción de insulina e inhibir la respuesta inmune de la madre. Su concentración baja drásticamente durante el parto, a diferencia del estradiol, que aumenta durante este proceso, lo que facüita la contracción de la musculatura uterina. La placenta no sintetiza colesterol, por lo que requiere que éste sea aportado por la dieta materna. A partir de este colesterol, el trofoblasto sintetiza progesterona.

Esta última llega vía sanguínea (cordón umbilical) al feto donde es metabolizada a estrógeno en hígado y glándula suprarenal,. Luego estos estrógeno vuelven vía sanguínea umbilical a la placenta y de ahí pasan a la cámara hemática para ingresar al torrente sanguíneo materno, siendo a continuación excretado como estriol en la orina materna. De esta forma, la determinación de estriol en la orina de la embarazada, es un índice de la viabilidad fetal.

La tríada: colesterol materno - progesterona placentaria - estrógenos fetales, configuran un mecanismo de acción integrado denominado unidad feto-placentaria.

El sinciciotrofoblasto sintetiza la hormona gonadotropina coriónica (hCG) desde el día 7 de la gestación, lo que permite ya al día 15 de la gestación; hacer un test de diagnóstico de embarazo.

Se ha comprobado que el citotrofoblasto sintetiza GnRH (factor liberador de gonadotrofina), péptido que regula en forma paracrina la producción de gonadotrofina coriónica en el sinciciotrofoblasto.

La producción de hormonas y péptidos hipotalámico-hipofisiarios en el citotrofoblasto, se realiza regida por el patrón estructural del sistema APUD.

12. ANOMALÍAS DE LA PLACENTA.

A. Anomalías de forma y tamaño (figura 7.16):

a. Plcenta bilobulada o polilobulada, presenta varias masas o lóbulos parcialmente separados (figura 7.16. A y B).

b. Placenta succenturiata, tiene dos o más lóbulos completamente separados (figura7.16 C)

c. Placenta membranácea, las vellosidades del corion frondoso se desarrollan poco y persisten las del corion liso (figura 7. 16. D).

d. Placenta fenestrada, las vellosidades coriónicas no se desarrollan en un sector del corion frondoso, observándose una isla de corion liso (figura 7.16. E).

e- Placenta acreta, el citotrofoblasto se adhiere al miometrio por migración exagerada del TEV.

f..Placenta en raqueta, el cordón umbilical se inserta en un borde (figura 7 16 F)

g.Placenta velamentosa, el cordón umbilical se inserta en la membrana amnio-coriónica (figura 7.16. G).

B. Anomalías del peso: el peso excesivo de la placenta suele estar asociado a enfermedad hemolítica del recién nacido, por ejemplo por incompatibilidad sanguínea con la madre

C. Anomalías de posición: depende de la zona donde se implante el blastocisto (figura 7).

D. Tumores

a La excesiva proliferación del trofoblasto dá origen a un tumor benigno, la mola hidatiforme. La mayoría de ellas se originan en alteraciones a nivel de la fecundación, ya que se han encontrado sólo los genes paternos y no hay desarrollo fetal. Su diagnóstico se basa en la alta concentración de hCG en la orina materna. .

b. Corioepitelioma, es un tumor maligno, que a menudo proviene del desarrollo previo de una mola hidatiforme*

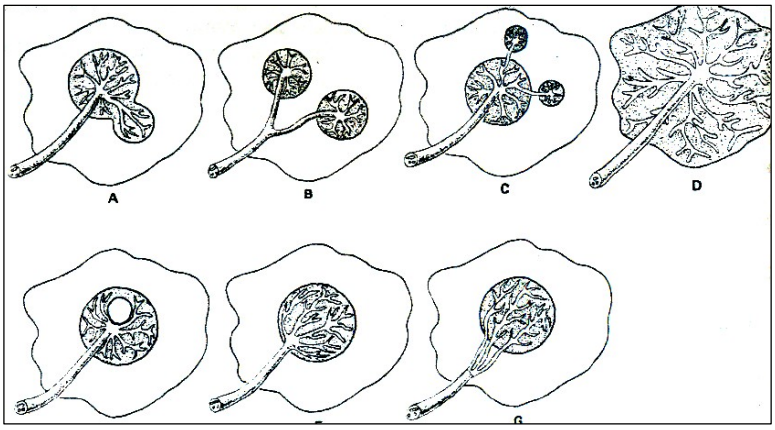


Figura 7.16 Anomalías Placentarias: A. Placenta bilobulada (lóbulos parcialmente separadas). B. Placenta bilobulada (lóbulos totalmente separados) C. Placenta succenturiata. D. Placenta membranácea, E. Placenta fenestrada, F. Placenta "en raqueta". G. Placenta velamentosa.

Capítulo 11

DESARROLLO DEL SISTEMA ESQUELETICO

Dres. Felipe Venegas y M. Angélica Montenegro
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo
Facultad de Medicina, ICBM
Universidad de Chile

El sistema locomotor se desarrolla a partir del mesoderma somítico, del mesoderma lateral y de las crestas neurales. El mesoderma somítico da origen a los somitos, metaméricos, cada uno de los cuales diferencia tres zonas: el dermatomo, el miotomo y el esclerotomo.

A fines de la cuarta semana, las células del esclerotomo constituyen un tejido conectivo embrionario, el mesénquima, cuyas células pueden transformarse en fibroblastos, condroblastos u osteoblastos.

La somatopleura también es capaz de formar hueso para la cintura escapular, la cintura pélvica y para las extremidades.

Además, las células de la cresta neural cefálica se diferencian en células mesenquimáticas (ectomesénquima) que participan en la formación de los huesos de la cara y del cráneo. En algunos huesos, como los huesos planos del cráneo, huesos de la cara, clavícula, el mesénquima se diferencia directamente en el hueso, por un proceso de osificación directa o membranosa. En las vértebras, costillas, huesos de las extremidades, se forma primero un modelo de cartílago hialino, el que luego se osifica por un proceso de osificación endocondral.

El miotomo de los somitos, origina mioblastos que formarán los músculos estriados esqueléticos. El músculo liso se diferencia a partir de la esplacnopleura que rodea el intestino y sus derivados y el músculo cardíaco proviene de la esplacnopleura que rodea al tubo cardíaco.

VERTEBRAS, COSTILLAS Y ESTERNON.

En embriones jóvenes, el mesoderma somítico se organiza en estructuras metaméricas, los somitos, que se repiten a lo largo del embrión. Estos aparecen gradualmente a partir del día 20 de gestación hasta completar 42 a 44 pares que se distribuyen en 8 pares de somitos cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 8 a 10 coccígeos. Cada somito diferencia 3 porciones, de las cuales la mas interna está formada por un tejido mesenquimático que constituye el esclerotomo, origen del esqueleto axil.

Tanto las vértebras, como las costillas y el esternón, pasan por tres etapas durante su desarrollo: mesenquimática, cartilaginosa y ósea.

a. Vértebras.

Las células mesenquimáticas del esclerotomo migran hacia la línea media, donde se agrupan alrededor de la notocorda para formar el esbozo vertebral. Los distintos segmentos del esclerotomo están separados por ramas provenientes de la aorta, las arterias segmentarias.

Las células del esclerotomo derivadas de somitos adyacentes, se densifican y se circunscriben en forma definida para formar el esbozo del cuerpo vertebral. Este tejido mesenquimático condensado, se proyecta dorsal y lateralmente para formar el esbozo de los arcos neurales, las apófisis transversas, las costillas y el esternón.

Sin embargo, cada vértebra no se desarrolla a partir de un par de somitos, sino que lo hace a partir de 4 somitos, cada uno de los cuales aporta la mitad de su esclerotomo (Figura.1.).

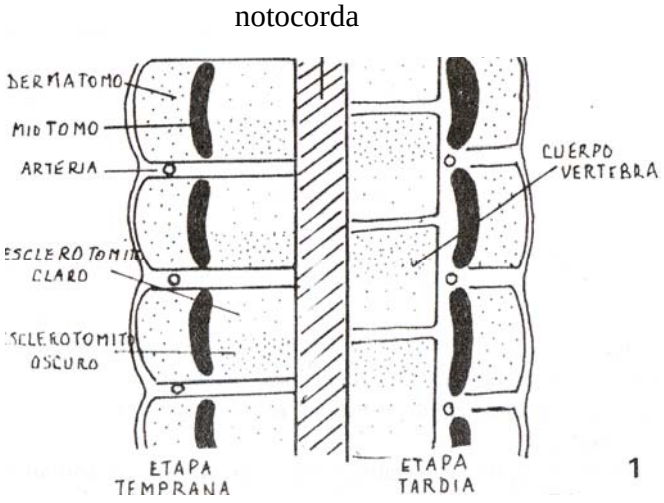


Figura .1. Esquema que muestra la formación de las vértebras a partir de 4 esclerotomos.

El mesénquima de cada esclerotomo desarrolla 2 zonas denominadas esclerotomitos. Las células del esclerotomo están densamente comprimidas en la región caudal y holgadamente dispuestas en la porción craneal. Donde están mas condensadas, el tejido se observa mas teñido por lo cual se le llama esclerotomito oscuro, en contraste con el esclerotomito claro.

Cada vértebra por lo tanto, se forma a partir de 4 esclerotomitos (2 claros y 2 oscuros) que provienen de 4 somitos. El esclerotomito oscuro migra caudalmente y el esclerotomito claro migra cranealmente para formar el cuerpo vertebral. De este modo, la vértebra será intermetamérica, en cambio los músculos derivados de los miotomos, se insertan en dos vértebras.

Algunas células de la región caudal migran en dirección craneal y comienzan a diferenciarse en el disco intervertebral. La notocorda involuciona completamente, excepto en la región del disco intervertebral, donde forma el núcleo pulposo.

El desarrollo de las vértebras depende de las influencias inductivas que ejercen, la notocorda y la mitad ventral de la médula espinal, sobre el esclerotomo. Las evidencias experimentales demuestran, que los componentes de la MEC producidos por la notocorda y por la médula espinal, son inductores de la migración y diferenciación de las células del esclerotomo.

Una vez formado el esbozo mesenquimático, se diferencia el modelo cartilaginoso de las vértebras. El rasgo mas importante en la diferenciación del cartílago, es el cambio en la calidad de la MEC.

La MEC que rodea las células mesenquimáticas, precartilaginosas, es rica en ácido hialurónico y contiene pequeñas cantidades de colágeno tipo I. Los condroblastos secretan proteoglicanos sulfatados como el condroitínsulfato, y colágeno tipo II, debido al estímulo inductor de la notocorda y de la médula espinal.

La osificación se inicia durante el período fetal , con la aparición de 3 centros primarios de osificación: uno en el cuerpo y dos en los arcos neurales. La osificación empieza en las vértebras cervicales y avanza caudalmente, de modo que a los 5 meses hay centros de osificación en todas las vértebras, excepto las sacras (Figura 2.A).

Figura.2. A. Centros de osificación primarios en color rojo, entre zonas cartilaginosas, de color celeste (técnica de Diafanizado) en vistas transversal y ventral de vértebras de ratón.

Al nacimiento existen tres huesos unidos por cartílago. Los arcos neurales se fusionan durante los primeros años de vida. Solo posteriormente el cuerpo vertebral se fusiona con los arcos neurales.

Los caninos y felinos se consideran **animales altriciales**, es decir nacen en condiciones inmaduras, y solo tras el nacimiento completan la fusión de su columna.

La primera vértebra cervical, el atlas, no tiene cuerpo debido a que el tejido que forma su cuerpo, se fusiona con el de la vértebra siguiente, formando la apófisis odontoides del axis.

b. Costillas.

Las costillas se desarrollan a partir de proyecciones mesenquimáticas de las vértebras torácicas. Estas se condrifican durante el período embrionario y luego, con la aparición de un centro de osificación primario, se osifican.

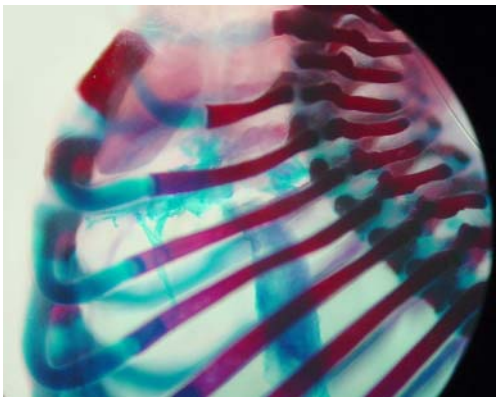


Figura .3. Centros de osificación de las costillas; en color rojo, entre zonas cartilaginosas, de color celeste (técnica de Diafanizado).

En la pubertad, aparecen centros secundarios de osificación en el tubérculo y en la cabeza de la costilla (Figura 23.3.). La fusión completa se produce cuando el esqueleto ha adquirido sus dimensiones adultas. Durante el período de crecimiento, las distintas partes están unidas por placas cartilaginosas semejantes a cartílagos de crecimiento.

c. **Esternón.**

Los extremos ventrales de los 6 procesos costales, se conectan a cada lado de la línea media, por condensaciones mesenquimáticas, originando el esbozo del esternón. Estas se condrifican para formar dos barras cartilaginosas verticales, las que se fusionan dando origen al esternón cartilaginoso.

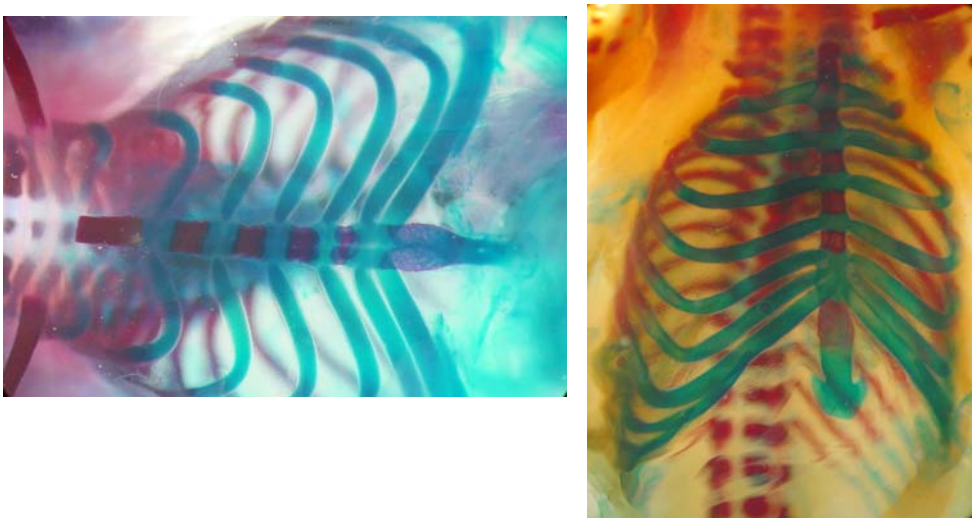


Figura.4. Esternebras y centros de osificación, a medida que se fusionan, entre los puntos de unión de las costillas; del esternón de un roedor de 17 días de gestación y otro al nacimiento *(técnica de Diafanizado).*

La osificación se produce por centros de osificación únicos o pares que formarán las esternebras (Figura.4.).

La unión completa de las distintas partes, se produce cuando se alcanza la madurez total.

3. **EXTREMIDADES**.

Todos los huesos que constituyen las cinturas y las extremidades, pasan por tres etapas durante su desarrollo: una etapa mesenquimática, una etapa cartilaginosa y una etapa ósea. La excepción la constituye la clavícula que, además de ser el primer hueso que se osifica, lo hace directamente a partir del tejido mesenquimático.

Mientras se está estableciendo la forma externa de las extremidades, el tejido mesenquimático que las conforma, empieza a condensarse y sus células se diferencian en condroblastos que sintetizan matriz cartilagínea. De este modo, se constituyen los modelos cartilaginosos que anuncian los futuros huesos.

La osificación endocondral, se inicia a fines del período embrionario, con la aparición de centros primarios en la diáfisis. Desde el centro de la diáfisis, la osificación endocondral progresa gradualmente hacia los extremos del modelo cartilaginoso. Aunque las células cartilagíneas adyacentes a la cavidad medular están hipertrofiadas, las células mas alejadas son pequeñas y se multiplican activamente, lo cual genera una zona de crecimiento muy activo en cada extremo de la cavidad medular. . (Figura.6.).

Al nacimiento, la diáfisis suele estar completamente osificada, pero las epífisis siguen siendo cartilaginosas. Poco después aparecen centros de osificación epifisiarios de manera análoga a lo que sucede en la diáfisis. Entre ambas, permanece el disco epifisiario cartilaginoso. En las falanges, sólo existe un disco epifisiario en un extremo.

Los condrocitos elaboran una MEC específica y característica del cartílago, cuyos constituyentes principales son el colágeno tipo II y el proteoglicano de condroitínsulfato. Se ha demostrado que, durante el desarrollo, maduración y envejecimiento del cartílago, la estructura del proteoglicano cambia. Varía tanto en el largo de las cadenas de glicosaminoglicanos, como en su composición química.

Esta diferencia es responsable, al menos en parte, del desarrollo de algunas formas de osteoartritis en animales seniles. Con la edad, el cartílago tiene menor capacidad para captar agua.

En la extremidad de un embrión, la transición de condrocitos jóvenes a viejos, culmina con la calcificación de la matriz cartilagínea, la hipertrofia y muerte de los condrocitos, la entrada de vasos sanguíneos en el tejido y el reemplazo del cartílago por células y matriz ósea construida sobre los restos de la matriz cartilagínea. Esto permite suponer que antes del reemplazo, los condrocitos hipertróficos sintetizan proteoglicanos diferentes de los proteoglicanos de los condrocitos maduros, es decir, el condrocito cambió de joven a viejo.

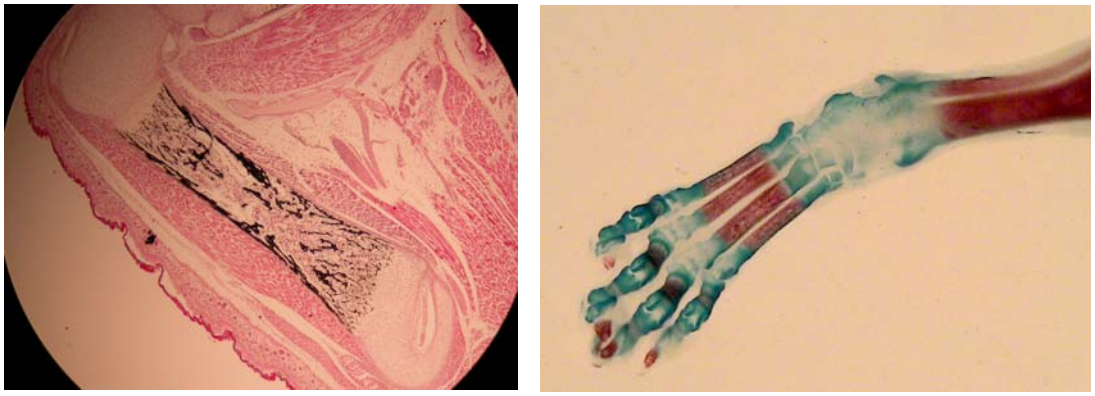


Figura.6. *Fémur con su diáfisis osificada, el color negro corresponde al calcio(técnica de Von Kossa); Miembro de felino comenzando su osificación en color rojo y con cartílagos de crecimiento de color celeste (técnica de Diafanizado).*

4. **ESQUELETO CRANEOFACIAL**.

En la cabeza se reconocen dos regiones: el cráneo, que constituye una capa protectora para el encéfalo y los huesos de la cara, que tienen origen en los arcos faríngeos. Ambas regiones pasan por tres etapas durante su desarrollo: mesenquimática, cartilaginosa y ósea.

a. **Etapa mesenquimática.**

En embriones tempranos, el encéfalo está rodeado por un tejido mesenquimático condensado, el cual le forma un estuche protector y constituye el primer esbozo del cráneo. Al mismo tiempo, se han desarrollado los arcos faríngeos constituidos por tejido mesenquimático migrado en su mayor parte desde las crestas neurales. A partir del primer arco se han formado los procesos maxilares y el proceso mandibular.

b. **Etapa cartilaginosa**. (Figura.7.).

A fines del periodo prefetal, se empieza a formar el cartílago. De este modo, en el tejido mesenquimático de la base del cráneo, aparecen una serie de pequeños cartílagos que muy pronto se unen completamente. Estos cartílagos se fusionan además, con cápsulas cartilaginosas formadas en relación con los órganos de los sentidos: las cápsulas nasales, las cápsulas ópticas y las cápsulas auditivas.

Se estructura así, una base de cráneo cartilaginosa atravesada por numerosos pequeños orificios para el paso de vasos sanguíneos y nervios. El resto de las paredes y la bóveda del cráneo está formada por una membrana de tejido mesenquimático. Esta estructura se denomina condrocráneo, formado por una base cartilaginosa y una bóveda membranosa.

La mayor parte de los huesos de la cara tienen un tipo de osificación directa o membranosa, de modo que no aparece cartílago en los procesos maxilares. Sin embargo, en cada uno de los arcos faríngeos, se forma una barrita cartilaginosa. En los dos primeros arcos, estas barritas cartilaginosas

se extienden hasta el oido medio y corresponden al cartílago mandibular (de Meckel) en el primer arco y al cartílago hioídeo en el segundo arco.

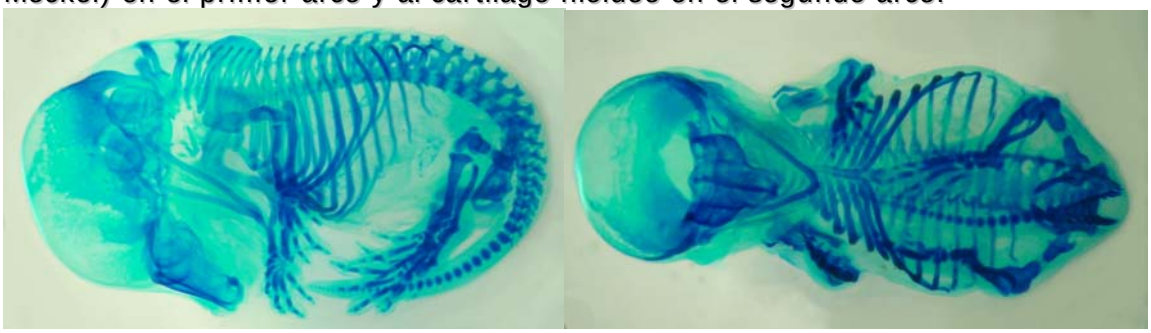


Figura.7. *Roedor en* **etapa cartilaginosa** *(técnica de Diafanizado).*

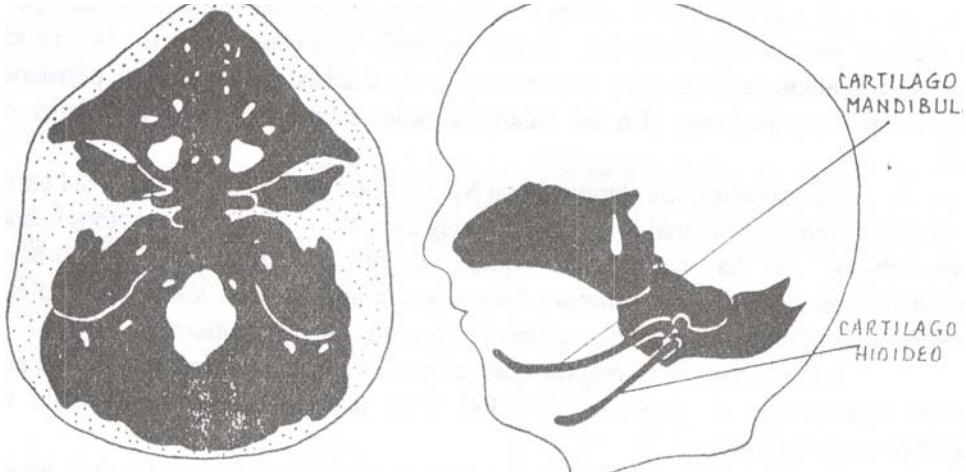


Figura 7a. Base de cráneo cartilaginosa

c. **Etapa ósea**.

La mayoría de los huesos del cráneo se desarrollan a partir de la la 7ª semana de gestación en el canino desde varios puntos de osificación que dan origen a huesos separados, los cuales se fusionarán a lo largo de la vida para constituir los huesos del adulto. Estos distintos puntos de osificación, pueden desarrollarse tanto en el cartílago como en el tejido mesenquimático.

La base del cráneo es modelada en cartílago, desarrollándose en esa región huesos por osificación endocondral. Estos huesos crecen posteriormente a expensas del cartílago en crecimiento.

En cambio, los lados y el techo del cráneo, se desarrollan por osificación membranosa, creciendo en superficie en sus bordes y depositando hueso en su cara externa mientras lo reabsorben por su cara interna. El crecimiento del cráneo está determinado por el rápido desarrollo del encéfalo y órganos de los sentidos.

En los ángulos formados entre los parietales y los huesos adyacentes a él, persiste tejido fibroso constituyendo las fontanelas. Se describen una fontanela anterior o bregmática, una posterior o lambdoídea y dos laterales a cada lado, ptérica y astérica. En los huesos de la cara, el proceso de osificación se inicia antes que en el cráneo. A fines del segundo mes, cuando la conformación de las partes blandas ya está en camino, comienza el desarrollo de las estructuras óseas, siendo los maxilares y la mandíbula, de los primeros huesos que se osifican.

Los maxilares empiezan su desarrollo a partir de varios puntos de osificación en los procesos maxilares y palatinos. La parte media derivada de los procesos nasales medios, se osifica independientemente dando origen al hueso premaxilar, el cual posteriormente se fusionará con el maxilar para formar un hueso único. En los procesos maxilares aparecen además, otros puntos de osificación para los palatinos y zigomáticos.

En el proceso mandibular, el cartílago de Meckel no se osifica, sino que el tejido mesenquimático circundante se transforma en tejido óseo. La mayor parte del cartílago mandibular desaparece sin contribuir a la formación del hueso mandibular, excepto a nivel de la región canina, donde el cartílago experimenta osificación endocondral. Su extremo posterior se osifica para formar el yunque y el martillo y la porción intermedia del cartílago, involuciona, persistiendo su envoltura fibrosa (pericondrio) como el ligamento anterior del martillo y el ligamento esfenomandibular. (Figura 8.).

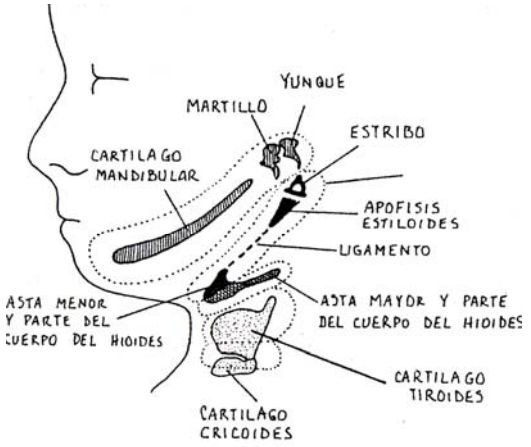


Figura.8 . Derivados de los cartílagos de los arcos faríngeos

Los cartílagos de los restantes arcos faríngeos, contribuyen a formar la laringe.

Estudios realizados en animales de laboratorio han demostrado que la formación de los huesos membranosos de la cara, se produce sólo si existe una acción inductora previa a partir del epitelio que reviste los procesos faciales. El proceso inductivo está mediado por moléculas de colágeno y proteoglicanos asociados con el epitelio.

MUSCULOS

Los músculos estriados esqueléticos derivan del mesoderma, con excepción de los músculos del iris y ciliar del ojo que tienen origen en la cresta neural.

Los músculos estriados del esqueleto axil, de la pared corporal, de las extremidades y algunos de la cabeza, tienen origen en el miotomo de los somitos.

Otros músculos estriados de la región maxilofacial, se forman a partir del tejido mesenquimático de los arcos faríngeos. Así, del primer arco derivan los músculos masticadores, del segundo arco se forman los músculos faciales, el tercer arco forma el músculo estilofaríngeo y el cuarto arco origina los músculos laríngeos.

Las células del miotomo, se desplazan hacia su ubicación definitiva. Allí se multiplican y dan origen a células alargadas y mononucleadas, los mioblastos. Mas tarde, se produce fusión de mioblastos constituyendo largos miotubos sinciciales, que poseen cadenas de núcleos en su centro y en la periferia están los fascículos organizados de miofilamentos. Por último, los núcleos migran hacia la periferia. Los mioblastos que no se fusionan, originarán posteriormente, células satélites.

Los músculos lisos y el músculo cardíaco, derivan de la esplacnopleura.

MUSCULOS

Los músculos estriados esqueléticos derivan del mesoderma, con excepción de los músculos del iris y ciliar del ojo que tienen origen en la cresta neural.

Los músculos estriados del esqueleto axil, de la pared corporal, de las extremidades y algunos de la cabeza, tienen origen en el miotomo de los somitos.

Otros músculos estriados de la región maxilofacial, se forman a partir del tejido mesenquimático de los arcos faríngeos. Así, del primer arco derivan los músculos masticadores, del segundo arco se forman los músculos faciales, el tercer arco forma el músculo estilofaríngeo y el cuarto arco origina los músculos laríngeos.

Las células del miotomo, se desplazan hacia su ubicación definitiva. Allí se multiplican y dan origen a células alargadas y

mononucleadas, los mioblastos. Mas tarde, se produce fusión de mioblastos constituyendo largos miotubos sinciciales, que poseen cadenas de núcleos en su centro y en la periferia están los fascículos organizados de miofilamentos. Por último, los núcleos migran hacia la periferia. Los mioblastos que no se fusionan, originarán posteriormente, células satélites.

Los músculos lisos y el músculo cardíaco, derivan de la esplacnopleura.

ANOMALIAS.

Generalizadas: gigantismo, osteogénesis imperfecta (fragilidad de los huesos debido a un gen autosomico dominante), osteopetrosis (exceso de minerales en el hueso que los vuelve quebradizos por la carencia de osteoblastos).
Cráneo: falta de desarrollo de este (Acrania) cierre defectuoso de la bóveda craneana (anencefalia, encéfalocele).
Tórax: espina bífida (cierre defectuoso, por falta de fusión de los arcos neurales, de la columna vertebral), de las vértebras cervicales (meningocele, meningoencefalocele, meningohidroencefalocele); escoliosis congénita, costillas accesorias
Miembros: Falta total (amelia) o parcial de una extremidad (meromelia), o a nivel de los dedos (sindactilia y Polidactilia), Luxación congénita de la cadera.

Capitulo 12

GENERALIDADES DE SISTEMA NERVIOSO

Dra. M. Angélica Montenegro
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

1. INTRODUCCIÓN.

El Sistema Nervioso y los órganos de los sentidos se desarrollan a partir de 3 esbozos que son: el tubo neural, las crestas neurales y las placodas.

2. TUBO NEURAL

El tubo neural se diferencia muy tempranamente. Durante la tercera semana de gestación, en el ectoderma del embrión trilaminar, se diferencia un grupo de células que constituye la llamada **placa neural**, situada a lo largo de la línea media. Muy pronto se transforma en el **surco neural** y al inicio de la cuarta semana, (alrededor del día 23), los extremos laterales del surco, contactan y se cierran en la futura región cervical, dando inicio a la formación del **tubo neural**, el que presenta dos aberturas: el **neuroporo anterior** y el **neuroporo posterior**. El proceso de cierre del tubo avanza hacia cefálico y caudal simultáneamente, cerrándose el neuroporo anterior el día 27 del desarrollo, y hacia el día 28 el neuroporo posterior. De este modo, se conforma un tubo cerrado, aislado del líquido amniótico que lo ha bañado hasta el momento. En adelante, será bañado por el líquido cefálo raquídeo, producido por el mismo.

En el desarrollo del Sistema Nervioso, se ha demostrado que la notocorda ejerce un efecto inductor sobre las células del ectodermo neural, lo que determina la formación de la placa, surco y tubo neural.

A fines del período somítico, el extremo distal del tubo se dilata para formar las vesículas encefálicas primarias: **prosencéfalo** o cerebro anterior, **mesencéfalo** o cerebro medio y **rombencéfalo** o cerebro posterior.

Simultáneamente se forman 2 curvaturas: la **curvatura cervical**, en la unión del cerebro posterior y la médula espinal y la **curvatura mesencefálica** a nivel del mesencéfalo.

La porción más rostral del tubo, ubicada delante de la notocorda, se denomina **encéfalo precordal** y no presenta el soporte físico que la notocorda ejerce sobre el resto del tubo. La placa precordal, es la responsable de inducir el desarrollo de la vesícula encefálica más anterior y voluminosa, el **prosencéfalo**. Este, al carecer de soporte notocordal, tiende a flectarse hacia ventral.

A las 5 semanas se forman 5 vesículas: el prosencéfalo se divide en **telencéfalo** y **diencéfalo**, el mesencéfalo queda indiviso y el rombencéfalo se divide en **mielencéfalo** y **metencéfalo** .(fig 1)

La cavidad del tubo neural o **neurocele** forma el epéndimo en la médula y los ventrículos cerebrales en el encéfalo.

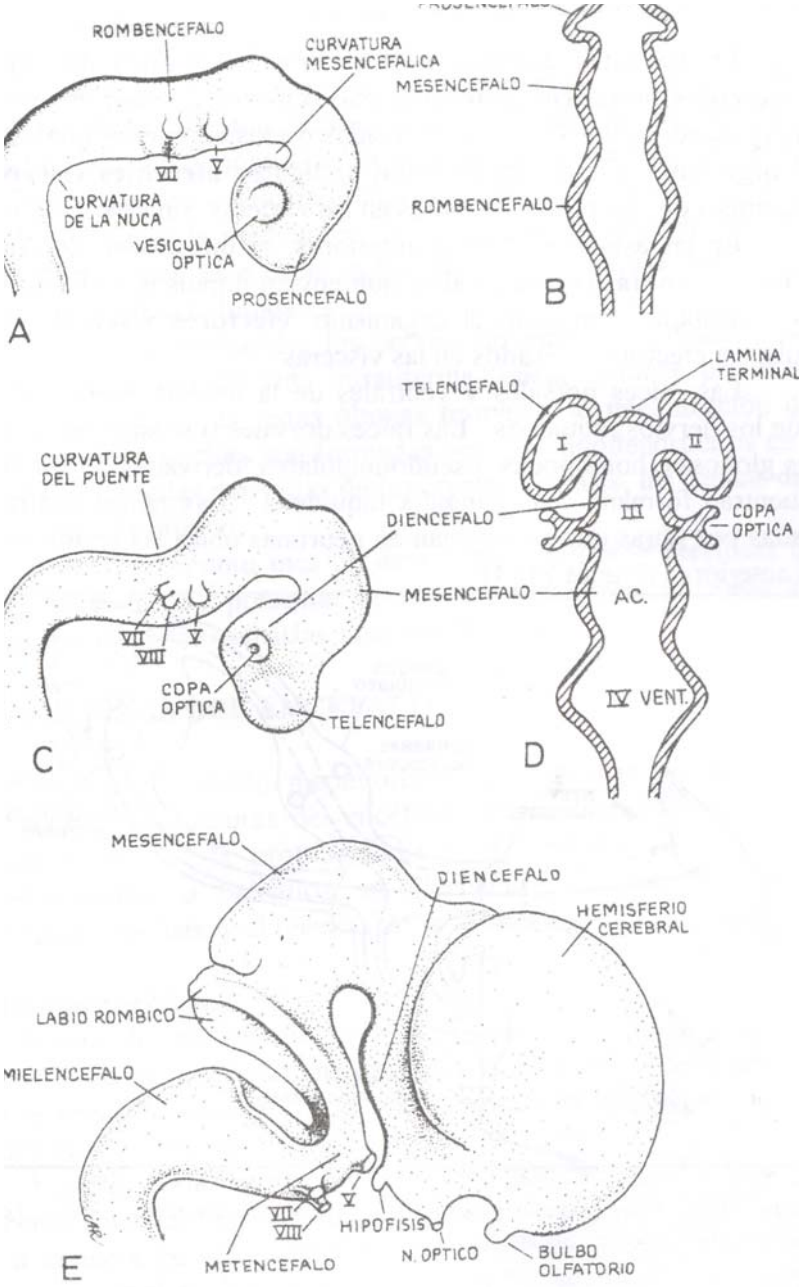


Fig.1: Vesículas encefálicas, neurocele y curvaturas del sistema nervioso central.

En una etapa muy temprana, el epitelio del tubo neural prolifera y diferencia dos tipos celulares: los **neuroblastos** a partir de los cuales se originarán los distintos tipos de neuronas, y los **glioblastos** que van a generar todas las células gliales, con excepción de la microglía..

La pared del tubo neural prolifera y forma 3 capas: **capa ependimaria**, **capa del manto**, esbozo de la substancia gris ya que está formada por los

cuerpos de las neuronas y **capa marginal** que formará la substancia blanca, formada sólo por fibras nerviosas.

En las paredes laterales se forman 2 engrosamientos separados por el surco limitante que es una división morfofuncional: una zona ventral, motora o **placa basal** y una zona dorsal, sensitiva o **placa alar**. Además, en las regiones dorsal y ventral, se forman las láminas del techo y del piso respectivamente, que son delgaditas.

Médula:

Al 3er mes, la médula se extiende a todo lo largo del embrión y los nervios raquídeos atraviesan los agujeros intervertebrales en su nivel de origen. Al avanzar la edad, eo caquis y la duramadre crecen más que el tubo neural por lo cual el extremo terminal de la médula se desplaza hacia arriba (3ª vértebra lumbar). Queda el *filum terminal,* que es una prolongación filiforme de la piamadre. Las fibras nerviosas que están debajo de la médula forman la cola de caballo (*cauda equina*).

La mielinización empieza en el 4º mes y se prolonga hasta el 1º o 2º año de vida.

Encéfalo:

En el encéfalo existen las mismas capas: ependimaria, del manto y marginal.

En el rombencéfalo, las paredes se abren como una V y la lámina del techo se extiende y sobre ella se dispone la piamadre formando la **tela** y **plexos coroídeos** del 4º ventrículo que elaboran el líquido céfalo-raquídeo.

El mielencéfalo forma el bulbo raquídeo. El metencéfalo forma el puente o protuberancia y cerebelo. El mesencéfalo forma los tubérculos cuadrigéminos o colículos, que son centros sinápticos visuales, los anteriores y auditivos, los posteriores.

En la base del mesencéfalo se forman los pedúnculos cerebrales para el paso de fibras nerviosas desde y hacia la corteza cerebral.

En el techo del diencéfalo se forma la tela y plexos coroídeos del 3er ventrículo y la epífisis. En las paredes laterales se desarrolla el tálamo y en la base, se forma la hipófisis, junto con un esbozo que viene de la boca y que se llam **bolsa de Rathke.**

El telencéfalo forma los 2 hemisferios cerebrales. La cavidad del tubo neural está ampliamente dilatada formando los **ventrículos laterales**, comunicados con el ventrículo medio a través de los agujeros de Monro.

3. MALFORMACIONES CONGËNITAS

a. Alteraciones de la médula espinal.

Espina bífida: cuando la falta de cierre de los arcos vertebrales involucra a una o dos vértebras, este defecto no produce síntomas clínicos, ni malformaciones observables en la superficie corporal, pasando muchas veces inadvertida. En algunas oportunidades, en la zona donde se presenta la espina bífida sólo se produce un hundimiento de la piel. En un estado un poco más complicado, se

puede producir una pequeña fístula, entre el espacio subaracnoideo y la superficie de la piel.

Meningocele: se presenta cuando la espina bífida abarca más de una vértebra y por diferencia de presiones se produce una protrusión de las meninges, por acumulación de líquido céfalo-raquídeo. El saco meníngeo queda cubierto por piel.

Mielomeningocele: ocurre si el defecto abarca más de una vértebra y el saco meníngeo origina una protrución que incluye médula espinal y raíces nerviosas. Externamente, queda cubierta por una delgada capa de piel. Esta anomalía presenta mayor gravedad que las anteriores debido al grado de compromiso neurológico.

Mielosquisis: se manifiesta si, además de no cerrarse los arcos de varias vértebras, tampoco se cierra el surco neural, por lo cual el tejido nervioso se continúa a ambos lados con la piel, quedando ampliamente expuesto al exterior. Esta alteración también compromete la separación de las crestas neurales de la zona dañada, lo cual se traduce en otros daños al embrión.

b. Alteraciones del encéfalo.

Anencefalia. Es una falla del cierre de la porción cefálica del tubo neural y de los huesos del cráneo, lo que deja al encéfalo expuesto en la superficie corporal. En general el tejido nervioso extruído presenta degeneración al momento del nacimiento. Los fetos con esta malformación presentan polihidramnios. La anencefalia es una malformación frecuente dentro de las malformaciones del Sistema Nervioso Central. Esta anomalía es cuatro veces más frecuente en mujeres que en hombres.

Microcefalia: cavidad craneana pequeña y encéfalo pequeño, cara de tamaño normal. Son niños con graves retardos mentales.

Hidrocefalia. Se caracteriza por la acumulación de líquido céfalo-raquídeo en los ventrículos. Puede producirse por obstrucción del acueducto de Silvio, lo que impide el vaciamiento de este líquido a través de los agujeros del IV ventrículo; o por obstrucción de los agujeros de vaciamiento. La acumulación de líquido en los ventrículos, produce compresión del tejido nervioso y expansión del cráneo, el cual muestra un aumento de volumen importante.

El ácido fólico reduce la incidencia de estos defectos y la hipervitaminosis A produce defectos del tubo neural.

4. CRESTAS NEURALES.

Las crestas neurales son engrosamientos celulares que se diferencian precozmente entre el surco neural y el ectoderma. Cuando se cierra el tubo neural, estos grupos celulares se desprenden de los bordes del surco neural y del

ectodermo y migran hacia la región ventral donde diferenciarán varias estructuras: ganglios raquídeos y craneanos, ganglios simpáticos y parasimpáticos, células de Schwann, células pigmentadas, meninges (piamadre y aracnoides), médula suprarrenal, y en la cabeza formarán casi todo el tejido mesenquimático de la región facial y faríngea.

En el telencéfalo y en el cerebelo, los neuroblastos migran y se desplazan, desde la capa del manto hasta la periferia de la capa marginal, donde conforman la **corteza cerebral** o ***cortex*** y la **corteza cerebelosa** respectiamente..

5. PLACODAS

Las placodas son engrosamientos del ectoderma que se forman por inducción del Sistema Nervioso. Normalmente, el destino de ellas es invaginarse en el mesénquima circundante y pasar a formar parte de los órganos de los sentidos. Durante el período embrionario se identifican las **placodas olfatorias**, **ópticas**, **óticas** y **epibranquiales**.

La potencialidad de las células de las placodas también es muy variada: algunas diferencian neuronas, como es el caso de la evolución de la placoda olfatoria, que origina la mucosa olfatoria; otras diferencian células que posteriormente se hacen transparentes y originan el cristalino del ojo; las placodas óticas dan origen a las vesículas auditivas y a todo el oído interno; y las epibranquiales se ubican en el fondo de las hendiduras branquiales, contribuyendo a la formación de los corpúsculos gustatorios.

PLacoda auditiva.

Origina el oído interno. Las placdas auditivas se invaginan y forman las vesículas auditivas (**otocistos**). Estos se dividen en una parte dorsal que formará el utrículo, los conductos semicirculares y el conducto endolinfático y una parte ventral que formará el sáculo y el caracol o conducto coclear. Este último crece en espiral hasta describir $2^1/_2$ vueltas.

La 1ª bolsa faríngea forma la caja del tímpano y la trompa auditiva (Eustaquio).El martillo y el yunque derivan del 1er arco faríngeo y el estribo se origina en el 2º arco.

El 1er surco branquial forma el conducto auditivo externo y el pabellón auricular se forma a partir de 6 proliferaciones originadas en el 1º y 2º arco (3 en cada uno) alrededor del 1er surco branquial. Estos crecen y se fusionan de manera complicada.

Placoda óptica.

Origina el cristalino y son inducidas por las vesículas ópticas. La vesícula óptica se invagina y da origen a la copa óptica de doble pared cuya capa externa formará la capa pigmentada de la retina y su capa interna formará las otras 9 capas de la retina. Las placodas del cristalino se invaginan y forman las vesículas del cristalino que contactan con el ectoderma induciendo la diferenciación de la córnea. En la vesícula del cristalino, las células se alargan formando las fibras y la cavidad desaparece.

Capitulo 12

MECANISMOS BIOLOGICOS DEL DESARROLLO EMBRIONARIO

Dra M. Angélica Montenegro
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo
Facultad de Medicina
Universidad de Chile.

INTRODUCCIÓN.

El desarrollo embrionario humano es un proceso biológico complejo que involucra una serie de eventos morfológicos, fisiológicos y bioquímicos altamente integrados en el tiempo y en el espacio, lo que determina la forma y estructura de un órgano.

A nivel de las células, el avance del desarrollo se refleja predominantemente en su **proliferación** y **diferenciación**. Pero la **migración celular** y los desplazamientos celulares también cumplen una función importante durante algunos eventos del desarrollo. En otros casos, las células experimentan **muerte celular programada** o **apoptosis** y en otros, las células se transforman, es decir, cambian su fenotipo.

Además hay síntesis de moléculas importantes para el desarrollo como componentes de la matriz extracelular y factores de crecimiento. Pero todos estos procesos son generalmente inducidos y se deben a **interacciones celulares**.

Las interacciones entre células y tejidos constituyen un mecanismo central de regulación del desarrollo de los organismos multicelulares.

A nivel molecular, estas interacciones involucran una compleja red de señales, sus receptores y sistemas de control transcripcional.

Durante los últimos años, se ha hecho evidente que estas redes regulatorias tienen características similares en una amplia variedad de organismos, desde invertebrados hasta aves y mamíferos.

Durante la organogénesis existe una relación funcional entre el epitelio del esbozo de un órgano y el mesénquima que lo soporta. Los órganos se desarrollan a partir de tejidos epiteliales y mesenquimáticos. El epitelio generalmente origina un engrosamiento que invade el mesénquima con formación de pliegues o ramificación y forma un esbozo alrededor del cual el mesénquima se condensa.

La organogénesis es resultado de varias interacciones celulares debido a lo cual aparecen nuevas estirpes celulares, modificaciones específicas de la matriz extracelular, cambios morfológicos y nuevas funciones celulares. Estas interacciones se analizan a través de modelos experimentales, a partir de los cuales se pueden deducir hipótesis generales aplicables a la mayoría de los tejidos.

Experimentos de recombinación de tejidos en los cuales el epitelio y el mesénquima de diferentes órganos se cultivan juntos, han permitido estudios detallados de las relaciones entre estos dos tejidos. El epitelio y el mesénquima pueden ser separados y luego recombinados en diferentes recmbinaciones a las que luego se les permite continuar su desarrollo en una cápsula de cultivo. Así,

se ha observado que dependiendo del órgano y de la etapa del desarrollo, o el epitelio, o el mesénquima poseen la información para la diferenciación específica de ese órgano.

Cuando la célula tiene su destino fijado (por ejemplo célula muscular o cartilaginosa), la célula está **determinada**. Estas células determinadas pueden todavía pasar por muchas etapas de desarrollo antes de llegar a su estado maduro, pero ya no son capaces de pasar a otra línea de desarrollo. Por ejemplo, una célula muscular no se puede transformar en cartílago y viceversa.

El proceso por el cual una célula determinada llega a ser una célula especializada estructural y funcionalmente, se llama **diferenciación**. A través del proceso de diferenciación, el embrión produce finalmente unos 200 tipos celulares distintos.

Los experimentos realizados durante muchos años, en distintas especies animales, han demostrado que casi todas las células de mamíferos contienen un genoma completo, pero sólo una pequeña parte del material genético se expresa al mismo tiempo.

En la diferenciación de las células del embrión intervienen varis mecanismos:

a. Proliferación celular

El crecimiento del embrión se debe principalmente a la multiplicación celular y en menor grado al aumento de matriz extracelular. Existen mecanismos que regulan la velocidad de las mitosis en diferentes grupos celulares, determinando que éstos crezcan a un ritmo diferente según la localización, el destino y el tamaño de las estructuras que generará. Existen factores que estimulan el crecimiento celular en forma específica como los factores de crecimiento epidérmico, neural, fibroblástico, etc. Por otro lado, en algunos órganos, el crecimiento está regulado por factores inhibidores llamados chalonas.

b. Migraciones celulares

La migración celular es el mecanismo que regula el ordenamiento, la orientación espacial y la distribución de las diferentes estructuras del cuerpo.

Durante el desarrollo embrionario, la células se mueven en conjunto, no sólo durante la gastrulación, sino que también hay migración durante las etapas avanzadas de la embriogénesis. Los grupos celulares se desplazan siguiendo rutas específicas y deteniéndose en destinos específicos aparentemente preestablecidos. Las células migratorias muestran gran afinidad por la fibronectina, una molécula de la matriz extracelular que se encuentra en gran cantidad en sus rutas de migración y por los espacios producidos por el ácido hialurónico, originados por la capacidad de éste de retener grandes cantidades de agua.

c. Muerte celular programada o apoptosis

La eliminación de algunas células durante el desarrollo embrionario, ocurre normalmente en una gran variedad de tejidos y este proceso ocurre en una etapa precisa del desarrollo.

Es normal que durante la embriogénesis se originen estructuras transitorias que deben desaparecer, tales como conductos, membranas, etc. Un

gran número de estas células experimenta muerte celular programada, como por ejemplo, las membranas bucofaríngea y cloacal, las membranas interdigitales de las extremidades, el conducto mesonéfrico (de Wolff), etc.

d. Transformación epitelio-mesenquimática

La transformación entre un epitelio y un mesénquima es un proceso celular crítico que cumple una importante función en la morfogénesis de diferentes órganos como la desaparición del epitelio palatino medio que permite la fusión del paladar, el epitelio del conducto paramesonéfrico (de Müller) destinado a desaparecer en el macho, la formación del mesoderma durante la gastrulación, el desarrollo de la cresta neural, la formación de las válvulas y tabiques que dividen el corazón embrionario, etc.

Durante este proceso, las células epiteliales pierden sus uniones celulares, dejan de expresar citoqueratinas y empiezan a sintetizar vimentina. Además, degradan la lámina basal y extienden filopodios a través de ella hacia el mesénquima subyacente adoptando una morfología de fibroblasto. El control molecular de este proceso está asociado a factores de crecimiento, especialmente TGF-β3 y a la proteína zinc-finger *Slug*.

e. Inducción e interacciones tisulares

La inducción embrionaria es un proceso por el cual un grupo de células se modifica, estimulado por la acción de otras células. Este cambio significa que el tejido inducido diferencie nuevos tipos celulares o bien puede significar el crecimiento, la migración, la muerte o el cambio de fenotipo de las células inducidas.

Para que un grupo celular pueda ser inducido, debe ser competente, es decir, debe ser capaz de reaccionar frente al estímulo inductor. Esta competencia abarca un período muy preciso del desarrollo, ya que si el estímulo inductor actúa antes o después del momento que corresponde, no se produce la inducción.

Generalmente la inducción embrionaria que se produce entre dos grupos celulares, es recíproca, es decir los tejidos se influencian mutuamente constituyendo las interacciones tisulares.

Sólo en los últimos años se ha podido empezar a entender los controles moleculares y celulares de estos procesos.

Las células embrionarias del mismo tipo adhieren unas a otras y por lo tanto se pueden reagregar si son separadas. La base molecular de esta agregación y adherencia celular, es la presencia de **moléculas de adhesión celular** (MAC) en sus superficies. Estas son proteínas relacionadas con la adhesión célula-célula, que pueden unir células en una capa epitelial o condensar células mesenquimáticas. Hay varias familias de moléculas de adhesión celular, algunas de las cuales son dependientes del ion calcio como las caderinas, en cambio, otras son independientes de él.

El que las células embrionarias migren o permanezcan estacionarias, depende de sus relaciones con la matriz extracelular (MEC) de su entorno inmediato.

La MEC consiste en un complejo macromolecular que tiene tres componentes básicos: colágeno, proteoglicanos y glicoproteínas, también llamadas **moléculas de adhesión a sustrato**. Estas moléculas de la MEC

interactúan para formar una malla insoluble, que puede jugar diversos roles durante el desarrollo. En algunos casos puede separar dos grupos celulares adyacentes previniendo las interacciones, en otros, la MEC puede servir como sustrato para que las células migren o bien puede inducir la diferenciación de algunos tipos celulares.

Una de las formas en que las cadenas de GAGs de los proteoglicanos pueden actuar, es reteniendo y presentando **factores de crecimiento** (FC) a los receptores celulares. Los FC son proteinas parecidas a hormonas, que pueden inducir mitosis o diferenciación cuando se unen a determinadas células. Sin embargo, frecuentemente el receptor celular para el FC no se une al factor con gran afinidad. De este modo, el FC es primero unido a los carbohidratos del proteoglicano y éste concentra el FC y así puede unirse a su receptor.

Uno de los hallazgos más importantes durante el último decenio, es el mantenimiento y conservación de los genes que guían el desarrollo. Existen evidencias que sugieren que el plan básico del embrión de mamífero está bajo el control de muchos genes similares a aquéllos que han sido identificados como controladores de la morfogénesis en *Drosófila*.

Se ha observado que en las bases de los nucleótidos de muchos genes reguladores del desarrollo, se producen muy pocos cambios en especies que van desde los gusanos hasta la *drosophila* y la especie humana. En los mamíferos, se han identificado zonas homólogas de los genes que tienen importantes funciones en el desarrollo de las especies. El mismo gen puede tener diferentes funciones en distintas fases del desarrollo y en órganos distintos.

Las moléculas importantes que guían el desarrollo pueden agruparse en:

- Moléculas de activación (señales intercelulares). Son moléculas que salen de las células que las producen y ejercen sus efectos en otras células, ya sea vecinas o alejadas. Muchas de estas moléculas son miembros de grandes familias de proteinas relacionadas entre sí, los **factores de crecimiento.** Para ejercer su acción, se unen a moléculas receptoras (proteinas integrales de membrana) y desencadenan la cascada de sucesos que trasnmite la señal al núcleo.

- Factores de transcripción. Son proteinas que poseen dominios que se fijan al DNA en zonas específicas y regulan la cantidad de RNAm que el gen produce.

Un grupo de factores de transcripción son las proteinas **homeodominio.** Los 183 nucleótidos que codifican el homeodominio se denominan ***homeobox***. Las regiones de *homeobox* fueron descubiertas en los **genes homeóticos** de *drosophila*.

Los genes homeóticos definen las diferencias entre los segmentos del cuerpo desde la cabeza a la cola, proporcionan a las células una memoria de su valor posicional.

Todos los genes homeóticos codifican proteinas que unen DNA y todas contienen secuencias *homeobox* muy bien conservadas. Por ejemplo en el ratón existen 4 complejos llamados *Hox a, Hox b. Hox c y Hox d*, cada uno de los cuales se encuentra en un cromosoma distinto. En *drosophila* existe sólo un

complejo HOM que es equivalente. Los genes *Hox* son fundamentales en la segmentación del eje corporal y en la determinación de las rombómeras.

Otra familia de factores de transcripción, es la de las proteinas *zinc finger*, que se unen mediante iones de zinc y la cadena polipeptídica forma estructuras digitiformes que se insertan en lugares específicos del DNA. Por ejemplo, *slug* es un factor de trasncripción de la familia *zinc finger* que se expresa en las células de la cresta neural y también durante la gastrulación en las células del epiblasto que se están invaginando por la línea primitiva y que se están transformando en células mesenquimáticas. *Slug* es un represor de la expresión de caderina-E.

La interferencia con la función de los genes homeobox, puede causar alteraciones significativas en la morfogénesis.

Capítulo 13

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Dra M. Angélica Montenegro
Laboratorio de Embriología Comparada
Programa de Morfología, ICBM
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Una malformación congénita se define como una “alteración estructural presente en el momento del nacimiento", originado en una falla, detención o desviación ocurrida durante el desarrollo embrionario y que puede afectar a un órgano, una célula o una molécula. La ciencia que estudia las malformaciones congénitas constituye la **Teratología** y así mismo un **teratógeno** es cualquier agente externo que cause anomalías.

La etiología de las malformaciones congénitas se conoce desde hace tiempo en sus aspectos anatómicos y también se conoce una gran variedad de agentes teratogénicos que pueden causar alteraciones. Sin embargo, en los últimos años, el conocimiento ha aumentado enormemente sobre todo en lo que se refiere al análisis de las alteraciones a nivel molecular, es decir, conocer la reacción mas temprana que se produce a nivel subcelular. Este conocimiento se ha adquirido por el uso de nuevas técnicas y en especial debido a los avances que ha experimentado la Embriología y Teratología Experimental.

El desarrollo embrionario es un proceso armónico en el cual los distintos eventos deben ocurrir en el momento adecuado y en el lugar preciso. Los teratógenos actúan a estos niveles, interfiriendo o inhibiendo algunos de estos mecanismos.

Por lo tanto, mientras más se conozcan los mecanismos que controlan el desarrollo normal, mejor se podrán resolver los complejos problemas teratológicos.

ETIOLOGÏA DEL DESARROLLO ANORMAL.

Las causas de las malformaciones congénitas pueden ser genéticas, ambientales o multifactoriales. Se considera que las causas genéticas son responsables de un 18% de las alteraciones del desarrollo, las causas ambientales de un 7%; las causas multifactoriales explican un 25%, mientras que el 50% restante es de etiología desconocida.

a. Malformaciones congénitas de causa ambiental

Los factores ambientales son importantes como factores desencadenantes de anomalías multifactoriales. Estos pueden ser:

infecciosos, químicos, físicos, hormonales y nutricionales.

-Agentes infecciosos

Los agentes infecciosos causan enfermedades que pueden producir poco daño a las madres embarazadas, pero son capaces de atravesar la placenta y causar graves malformaciones a embriones y fetos. Corresponden a virus, bacterias y parásitos.

Los **virus** son partículas pequeñas constituidas por proteínas y ácidos nucleicos, es decir son verdaderas bolsas de información genética. Pueden proliferar dentro de las células embrionarias hasta producir su ruptura o bien pueden incorporar su información genética extraña determinando la síntesis de moléculas que pueden ser dañinas para el embrión. Los virus atraviesan la placenta fácilmente. Por ejemplo, el virus de la rubéola genera una tríada de malformaciones: cataratas, malformaciones cardíacas y sordera. Pero la posibilidad de que se produzca la alteración y el tipo de malformación depende de la etapa del desarrollo en que se contrae la enfermedad. Si la rubéola es contraida por la madre en la 6ª semana origina catarata congénita, si la afección ocurre en la 9ª semana se producirá sordera y entre la 5ª y 8ª semana ocurrirán cardiopatías congénitas. El citomegalovirus puede producir aborto si la infección de la madre ocurre en el primer trimestre. Cuando la infección es más tardía, se produce retardo del crecimiento intrauterino, microftalmia, ceguera, sordera y retardo mental.

Las **bacterias** no atraviesan la placenta por lo cual deben infectarla primero, lo que hace que lleguen a los tejidos fetales cuando ya ha pasado el período de organogénesis. La espiroqueta pálida (*Treponema pallidum*) microorganismo causante de la sífilis, puede producir sordera en el feto, anomalías de los dientes, de la piel, de los huesos y retardo mental.

Los **parásitos** tampoco atraviesan la placenta lo que hace que alcancen los tejidos embrionarios en el período fetal. Pueden causar lesiones graves cuando se ubican en el sistema nervioso central. El *Toxoplasma gondii* protozoo responsable de la toxoplasmosis, puede producir microcefalia en el feto, microftalmia, hidrocefalia y retardo mental.

Agentes químicos y fármacos

Prácticamente todas las drogas tienen efecto teratogénico en animales de laboratorio, pero algunos ejercen su efecto sólo cuando se usan en dosis altas. Importantes son aquellos que producen anomalías cuando se utilizan en dosis terapéuticas como por ejemplo algunos antibióticos (tetraciclinas), barbitúricos y tranquilizantes, pesticidas y drogas que producen adicción (heroína, LSD, alcohol, etc.)

Los anticonvulsivantes como algunos derivados de la hidantoína producen defectos craneofaciales y retardo mental.

Los sedantes y tranquilizantes como la talidomida, usada aún en algunos países tropicales como tratamiento para la malaria, produce distintos grados de malformaciones de las extremidades: amelia, meromelia y micromelia; además de malformaciones cardíacas y del oído. El diazepan produce fisuras labiopalatinas.

Los antibióticos atraviesan rápidamente la barrera placentaria. Aunque la penicilia es inofensiva, la tetraciclina produce un leve retardo del crecimiento óseo y manchas en los dientes. La estreptomicina produce sordera.

El alcohol produce retardo del crecimiento pre y post natal, retardo mental, hipoplasia maxilar y cardiopatías. Este cuadro se conoce como síndrome de alcoholismo fetal (SAF)

Las drogas antitumorales como la aminopterina y el metotrexato pueden producir malformaciones múltiples, debido a su acción sobre el ciclo celular y la síntesis proteica.

Aunque no está claramente demostrada la relación entre malformaciones congénitas y drogas de consumo habitual (cocaína, LSD, marihuana, etc.), se ha encontrado que en mujeres embarazadas, el abuso de estas drogas produce complicaciones obstétricas, alteraciones neurológicas y retardo del crecimiento pre y postnatal, sin embargo, un efecto teratogénico directo no ha sido probado. Sólo se ha detectado un retardo del crecimiento intrauterino (RCI) en las madres que consumen tabaco y marihuana.

Agentes físicos

Entre éstos tenemos los aumentos de temperatura, las condiciones de hipoxia y las radiaciones ionizantes.

La población normalmente está expuesta a una irradiación natural: rayos cósmicos, radioactividad natural de ciertos productos y presencia en el organismo de compuestos radiactivos. Se estima que la irradiación natural sólo es responsable de una pequeñísima fracción de las mutaciones espontáneas. La exposición de mujeres embarazadas a altas dosis de radiación ionizante, se ha relacionado con la aparición, en los recién nacidos, de alteraciones esqueléticas, microcefalia, espina bífida, fisura palatina y retardo mental. En madres embarazadas, que estuvieron cerca de las explosiones atómicas, en Japón, se detectó un importante aumento de abortos y de daño cerebral en la descendencia.

Las radiaciones ionizantes actúan produciendo un impacto sobre los

átomos de alguna molécula originando su ionización. De este modo quedan radicales libres que se unen entre sí formando nuevas moléculas que muchas veces pueden ser tóxicas.

Agentes hormonales.

Hormonas que normalmente circulan por nuestro organismo, en determinados casos pueden causar malformaciones, como por ejemplo ciertos esteroides de acción androgénica, (androgénos y estrógenos sintéticos como el dietilestilbestrol), producen masculinización de fetos femeninos y adenocarcinoma de vagina y cervix uterino, respectivamente. La progesterona es inofensiva.

Un aumento en los niveles de glucocorticoides durante algunos períodos de la gestación, puede originar fisura palatina. La descarga anormal de glucocorticoides que ocurre durante una situación de estrés, puede originar alteraciones dependiendo del período del desarrollo en que se encuentra el embrión.

Agentes nutricionales

No sólo las deficiencias nutricionales producen anomalías sino también ciertos excesos como las hipervitaminosis. Las hormonas tiroídeas fetales son fundamentales para el desarrollo embrionario. La carencia de yodo produce cretinismo

Los desequilibrios vitamínicos son muy peligrosos, pudiendo frenar el crecimiento embrionario, provocar abortos o malformaciones congénitas. La hipervitaminosis A (ácido retinoico), puede producir defectos del tubo neural y anormalidades faciales.

En algunos casos se puede sumar el efecto de dos teratógenos ambientales administrados juntos, los cuales separados no tienen ningún efecto, es decir pueden potenciarse. Por ejemplo, la hipervitaminosis A induce 25 a 30% de fisura palatina en ratones, pero si el exceso de vitamina A se administra al mismo tiempo que se somete a los animales a una alta temperatura, la incidencia de fisuras aumenta al 45%. También se puede observar un efecto preventivo. Por ejemplo, el tratamiento de mujeres previo y durante el embarazo con ácido fólico, disminuye la incidencia de espina bífida, anencefalia y fisuras labiopalatinas en los recién nacidos.

b. Malformaciones congénitas de causa genética

Aunque la gran mayoría de los abortos espontáneos tiene aberraciones cromosómicas, hay algunas enfermedades genéticas de origen monogénico y cromosómico, que pueden diagnosticarse por ecografía y

amniocentesis, lo cual permite dar información a las familias afectadas por un embarazo patológico.

.Anomalías cromosómicas

Pueden afectar a cromosomas sexuales y/o a autosomas. Hay alteraciones cromosómicas numéricas, estructurales, mosaicos y quimeras.

Entre las alteraciones numéricas de los cromosomas están las trisomías y las monosomías.

En la trisomía 21 o síndrome de Down, los individuos tienen cara plana, puente nasal bajo, hendidura palpebral oblicua, pliegue palmar único (simiano), quinto dedo corto y curvo Presentan deficiencia mental y cardiopatías. Esta anormalidad aumenta en relación a la mayor edad de la madre.

En la trisomía XXY o síndrome de Klinefelter los individuos corresponden a hombres de piernas largas, vello pubiano de distribución femenina y moderada ginecomastia. Tienen testículos pequeños, generalmente son azoospérmicos y por lo tanto estériles. La incidencia de este síndrome es de 1:1000 varones nacidos vivos.

En la monosomía XO o Síndrome de Turner corresponden a mujeres de baja estatura y tórax amplio, que presentan pliegue cervical y cúbito valgo. Tienen disgenesia ovárica y son infértiles. Incidencia: 1:3000 en mujeres nacidas vivas.

Entre las alteraciones estructurales más frecuentes se encuentra el síndrome del *grito de gato" (*Cri du chat*). En este síndrome falta el brazo corto del cromosoma 5. Son niños de cara ancha (cara de luna), hipertelorismo (distancia interpupilar aumentada) y retardo mental. Al llorar emiten un sonido característico por hipoplasia laríngea, lo que justifica el nombre del síndrome. Incidencia: 1:50.000.

Mosaicos y Quimeras. Un mosaico se origina por fallas en las divisiones mitóticas de un cigoto durante el período de segmentación. Una quimera, en cambio, proviene de la fusión de diferentes cigotos.

Ejemplos de mosaicismo se encuentran en casi todos los síndromes causados por aberraciones cromosómicas (Turner, Klinefelter, Down, etc.). Son individuos que tienen al menos dos lineajes celulares con dos o más genotipos diferentes. Animales quiméricos se pueden producir en el laboratorio, por fusión de blastómeros provenientes de embriones diferentes

Anomalías monogénicas (mutaciones).

Un gran número de anomalías es resultado de la acción de ciertos

productos llamados **mutágenos**. Según el tipo e importancia de los genes involucrados, las mutaciones pueden afectar la viabilidad del embrión, crear perturbaciones metabólicas desfavorables, o generar cuadros clínicos complejos llamados **síndromes**.

Una mutación es un cambio en la secuencia del ADN, lo que origina un cambio en la función del gen. Es permanente y hereditaria y se rigen por leyes mendelianas.

Puede afectar a los genes autosómicos (dominantes o recesivos) o estar ligados al sexo.

Las anomalías producidas por genes autosómicos dominantes son la acondroplasia (acortamiento de las extremidades), aniridia (ausencia de iris) y polidactilia (dedos supernumerarios).

Las alteraciones causadas por genes autosómicos recesivos son el albinismo (ausencia de pigmentación) y la microcefalia.

Anomalías ligadas al cromosoma X son la hemofilia (defecto de la coagulación sanguínea), la distrofia muscular congénita y el síndrome de feminización testicular.

a.- Malformaciones congénitas de causa multifactorial

Un gran porcentaje de anomalías tiene una causa multifactorial, en la cual no existe una causa genética definida pero presentan una cierta incidencia familiar. Se supone que son producidas por una predisposición de origen poligénica, es decir creada por varios genes sobre la cual actuarían factores desencadenantes ambientales. Un agente ambiental (infección, droga, trauma) puede ser responsable, pero también existen predisposiciones del individuo a la malformación. Es esta propensión lo que puede ser heredado. Cuando la tendencia a la malformación supera cierto valor *umbral,* la característica se presenta, es decir si supera el umbral de factores predisponentes, el individuo será malformado.

Estas malformaciones presentan una diferente susceptibilidad que afecta a distintas especies, poblaciones o familias, ya que reaccionan de manera diferente a la misma dosis de los mismos teratógenos. Estas diferencias de reacción dependen de variaciones en el carácter bioquímico o morfológico que están determinados por los genes. Por ejemplo, el ratón es altamente susceptible a la inducción de fisura palatina producida por glucocorticoides, mientras que la rata es más resistente. Aún más, dentro de una misma especie como la especie humana, hay diferencias entre razas. Así, el labio leporino es más frecuente en poblaciones indígenas americanas y en individuos.

Lectura Recomendada

1. Keith L Moore (1995) Embriología clínica. Editorial Interamericana.
2.- Mariana Rojas, Angel Rodríguez y M. Angélica Montenegro (1999) Desarrollo embrionario y elementos de fetación En “Obstetricia” Perez Sánchez y Donoso Siña. Tercera edición. Editorial Mediterraneo.

3.- T.W Sadleir (1996) Langman Embriología médica. Editorial Panamericana.
4. Bruce Carlson (2000) Embriología Humana y Biología del desarrollo Editorial Harcourt.
5.- Ronan O¨Rahilly, Fabiola MÜller (1998) Embriología y Teratología Humanas.Editorial Masson.SA.
6.-William Larsen (2003) Embriología Humana.3° ed. Editorial Elsevier
7.-Bosco, C , Pinilla, A. , Molina, R. y Araya, J. Inmadurez del sinciciotrofoblasto en desnutrición materna. Análisis ultraestructural Rev Med. Chile 117: 123-128, 1989.
Keller R. Shaping the vertebrate body plan by polarised embryonic cell movements: Science 298: 1950-1954 (2002)